FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1904

THÈSE

N° 141

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 14 Janvier 1904, à 1 heure

PAR

Léon BABONNEIX

INTERNE LAURÉAT DES HOPITAUX (MÉDAILLE D'OR, MÉDECINE 1903)

NOUVELLES RECHERCHES

SUR LES

PARALYSIES DIPHTÉRIQUES

PRÉSIDENT : M. **RAYMOND**, Professeur.

JUGES : MM. **JOFFROY**, Professeur.
HUTINEL, Professeur.
DUPRÉ, Agrégé.

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

JULES ROUSSET

1, RUE CASIMIR-DELAVIGNE ET RUE MONSIEUR-LE-PRINCE, 12

(Anciennement 36, rue Serpente)

1904

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. DEBOVE.
Professeurs	MM.
Anatomie	POIRIER.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL. BRISSAUD.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	CORNIL.
Histologie	Mathias DUVAL
Opérations et appareils	BERGER.
Pharmacologie et Matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	GILBERT
Hygiène	N....
Médecine légale	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	DEJERINE.
Pathologie comparée et expérimentale	CHANTEMESSE
Clinique médicale	DEBOVE. LANDOUZY. HAYEM. DIEULAFOY.
Clinique des maladies des enfants	GRANCHER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	JOFFROY.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND.
Clinique chirurgicale	TERRIER. DUPLAY. LE DENTU. TILLAUX.
Clinique ophtalmologique	LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	GUYON.
Clinique d'accouchement	PINARD. BUDIN.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.

Agrégés en exercice.

MM.			
ACHARD.	DESGREZ.	LAUNOIS.	RIEFFEL, chef des trav. anat.
AUVRAY.	DUPRE.	LEGRY.	TEISSIER.
BEZANÇON.	FAURE.	LEGUEU.	THIERY.
BONNAIRE.	GILLES DE LA TOURETTE.	LEPAGE.	THIROLOIX.
BROCA (Aug.).	GOSSET.	MARION.	THOINOT.
BROCA (André).	GOUJET.	MAUCLAIRE.	VAQUEZ.
CHASSEVANT.	GUIART.	MERY.	WALLICH.
CUNEO.	HARTMANN.	POTOCKI.	WALTHER.
DEMELIN.	JEANSELME.	REMY.	WIDAL.
	LANGLOIS.	RENON.	WURTZ.
		RICHAUD.	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE CL. PHILIPPE

CHEF DE LABORATOIRE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

(1865-1903)

A M. J. GRANCHER

PROFESSEUR DE CLINIQUE INFANTILE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

A M. J. CHATIN

PROFESSEUR D'HISTOLOGIE A LA FACULTÉ DES SCIENCES

A M. F. RAYMOND

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES NERVEUSES A LA FACULTÉ

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

A NOS AUTRES MAITRES

MM. GAUCHER, HUTINEL, POIRIER

MM. CUNÉO, JACQUET, LETULLE, MACAIGNE,

RENÉ MARIE, MÉRY, J. RENAUT,

SERGENT, THIROLOIX, THOINOT.

NOUVELLES RECHERCHES SUR LES PARALYSIES DIPHTÉRIQUES.

INTRODUCTION

Malgré le nombre et la valeur des recherches qu'elle a suscitées, la nature des paralysies diphtériques reste encore entourée des plus profondes obscurités. Ces paralysies doivent-elles être attribuées à une intoxication ou à une infection sanguine? Sont-elles d'origine fonctionnelle ou organique, et, dans ce dernier cas, relèvent-elles de lésions périphériques ou centrales ? Toutes ces opinions ont été soutenues sans qu'il soit possible, à l'heure actuelle, de dire celle qui doit définitivement prévaloir.

Ces incertitudes tiennent d'abord à des raisons d'ordre clinique. Les paralysies diphtériques présentent, en effet, une variabilité symptomatique telle que les auteurs ne sont pas encore arrivés à se mettre d'accord sur leurs formes principales, et il se peut qu'une même formule anatomique ou pathogénique ne convienne pas à tous les cas observés en clinique. Elles tiennent aussi, pour une part, aux méthodes d'examen employées. Tous ceux qui, depuis Charcot

et Vulpian, ont voulu étudier les lésions de la paralysie diphtérique, ont utilisé les techniques les plus différentes, depuis les plus anciennes jusqu'aux plus récentes; ils se sont placés dans les conditions les plus opposées, les uns n'examinant que la moelle, les autres que les nerfs périphériques, d'autres encore n'appliquant qu'une seule technique à l'étude de toutes les parties du système nerveux. On comprend facilement que des méthodes aussi diverses et, dans certains cas, aussi défectueuses, aient pu conduire leurs auteurs à des résultats différents et, parfois même, absolument contradictoires.

Depuis les belles recherches de Roux et Yersin, on a pensé bien des fois que, seule, l'expérimentation pourrait nous donner une solution définitive. Ces espérances ne se sont pas réalisées : les paralysies expérimentales obtenues jusqu'à ce jour diffèrent trop, dans leur symptomatologie et dans leur évolution, des paralysies humaines, pour que l'on puisse, sans restrictions, conclure des unes aux autres. Les paralysies que MM. Roux et Yersin, et nombre d'auteurs après eux, ont obtenues expérimentalement, affectent le plus souvent, en effet, un type clinique tout particulier, le type de la paralysie extenso-progressive, de la paralysie ascendante aiguë. Or, il est exceptionnel que les paralysies diphtériques généralisées que l'on observe chez l'homme revêtent cette forme clinique; le plus souvent, elles évoluent d'une façon toute spéciale, frappant successivement le voile, le larynx, les yeux, les membres inférieurs, puis les

membres supérieurs, s'accompagnant d'ataxie et d'autres symptômes d'ordre pseudo-tabétique, durant des semaines et des mois. Cette forme-là, personne n'a encore pu la reproduire expérimentalement, et l'on peut dire que, des paralysies expérimentales, telles qu'elles ont été obtenues par la majorité des auteurs, aux paralysies humaines, il y a trop loin pour que l'on soit en droit d'appliquer aux unes les conclusions que l'on a tirées de l'étude des autres.

Aussi, dans ce travail, nous sommes-nous proposé de réaliser des paralysies expérimentales aussi semblables que possible aux paralysies humaines, et d'étudier leur mécanisme et leurs lésions, de façon à pouvoir ensuite, avec toutes les réserves nécessaires, appliquer à la pathologie humaine les résultats de l'expérimentation.

Nous sommes parti d'un fait clinique incontestable, le rapport que l'on observe presque toujours, chez l'homme, entre le siège de l'inoculation diphtérique primitive et celui de la paralysie consécutive. C'est ce rapport que nous nous sommes efforcé de reproduire expérimentalement, en réalisant des paralysies *localisées*, qui se cantonnent exclusivement à la région primitivement frappée par la diphtérie, paralysies analogues, par suite, aux paralysies du voile consécutives à des angines, — et des paralysies *généralisées* qui débutent par cette région, paralysies analogues aux paralysies généralisées débutant par une paralysie du voile à la suite d'une angine diphtérique.

Après avoir démontré que l'on peut, par l'expérimentation, reproduire ce rapport, qui existe constamment chez l'homme, entre le siège de l'inoculation diphtérique primitive et celui de la paralysie consécutive, nous avons cherché à en élucider la nature. Une expérience des plus simples vient, à ce sujet, nous donner des indications précises : si l'on introduit quelques gouttes de toxine dans le sciatique gauche d'un lapin, ce lapin présente d'abord de la paralysie de la patte correspondante, puis des troubles sphinctériens, et enfin de la paralysie de la patte postérieure droite. Que conclure de cette expérience, si ce n'est que la toxine est capable de remonter le long des nerfs périphériques jusqu'aux centres, et que, expérimentalement, tout au moins, elle peut être rapprochée à ce point de vue de la toxine tétanique ? C'est peut-être dans cette propagation ascendante de la toxine le long des nerfs qu'il faut chercher la raison des relations topographiques qui unissent, dans la majorité des cas, la diphtérie primitive à la paralysie consécutive.

Nous avons enfin procédé à l'examen histologique de quelques-uns de nos cas. Quoique assez incomplet, cet examen nous a donné des résultats intéressants, et qu'il est aisé de rapprocher des résultats expérimentaux. Aussi les avons-nous brièvement rapportés (1).

(1) Nous avons complètement laissé de côté la question des hémiplégies diphtériques, que tout le monde s'accorde aujourd'hui à rattacher à une origine embolique, et celle, beaucoup plus complexe, des paralysies cardiaques.

Entreprises dans le laboratoire de M. le professeur Raymond, sous la direction de notre ami regretté Cl. Philippe, les recherches qui constituent ce travail ont été continuées chez MM. les professeurs Grancher et Gaucher. Nous prions ces maîtres bienveillants, qui nous ont si largement ouvert leurs beaux laboratoires, d'agréer l'expression de notre très vive et très respectueuse gratitude. Nous voulons aussi remercier M. Roux, de l'Institut Pasteur, pour ses conseils expérimentés et ses judicieuses critiques.

CHAPITRE I

LES IDÉES ACTUELLES SUR LA NATURE DES PARALYSIES DIPHTÉRIQUES

Avant d'aborder l'exposé de nos recherches personnelles, nous voudrions rappeler brièvement les principales théories pathogéniques auxquelles a donné lieu la paralysie diphtérique. Il est peu de maladies dont la nature ait été aussi discutée : aujourd'hui encore, l'accord est loin d'être fait sur les lésions qui la caractérisent, et sur le mécanisme intime de sa production.

I. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES PARALYSIES DIPHTÉRIQUES

On a longtemps attribué les paralysies diphtériques à de *simples troubles fonctionnels du système nerveux*. « Jusqu'en 1862, écrit M. Landouzy, les paralysies diphtériques étaient représentées comme le type des paralysies *sine materia*, comme l'exemple le meilleur des *paralysies asthéniques* de Gubler ».

Cette théorie, que l'on avait édifiée sur les résultats négatifs de quelques autopsies, ne peut plus être

soutenue aujourd'hui : des faits sur lesquels elle s'appuie, les uns (Weber) sont trop anciens, les autres (Sanné, Haasche) trop incomplets, pour qu'on puisse en tenir compte, et M. Landouzy a pu dire d'eux qu'ils ne prouvaient rien contre les faits positifs observés par la plupart des auteurs.

Dans l'immense majorité des observations récentes, se trouvent en effet signalées des lésions plus ou moins importantes du système nerveux. Ces lésions présentent les plus grandes variétés de siège, de nature et d'intensité : on peut cependant les répartir en trois grandes classes, selon qu'elles frappent les *méninges*, la *moelle* ou les *nerfs*. Nous les étudierons successivement, après avoir dit quelques mots des lésions musculaires.

§ I. — Les **lésions musculaires** sont fréquentes dans la paralysie diphtérique, mais il est rare qu'elles y prennent, comme dans le cas d'Hochhaus, une importance prépondérante. Le plus souvent, elles correspondent exactement, comme siège et comme intensité, aux altérations nerveuses, et présentent si nettement les caractères des lésions secondaires, qu'il est difficile de fonder sur elles une théorie pathogénique acceptable.

§ II. — **Les lésions de méningite**. — Bien que, dès 1863, Humphrey ait relaté un cas d'hémiplégie post-diphtérique due à une plaque de méningite rolandique, c'est à Bühl (1867) que l'on attribue

généralement le mérite d'avoir, le premier, signalé les altérations méningées dans la paralysie diphtérique. A l'autopsie d'un homme de 45 ans, mort de paralysie diphtérique généralisée, Bühl trouva la *pie-mère cérébrale* criblée d'extravasats sanguins s'enfonçant dans certains sillons, pénétrant même assez profondément dans l'écorce. Les mêmes extravasats s'observent au niveau du *centre ovale*, des *ganglions de la base*, des *pédoncules*, de la *protubérance*, du *cervelet*, et du *bulbe*. Toute la masse cérébrale est ramollie, le ramollissement portant surtout sur la périphérie des foyers hémorragiques. La *moelle* paraît relativement saine, mais les *racines rachidiennes* et les *ganglions spinaux* ont presque doublé de volume, et présentent une coloration rouge sombre. Ces modifications sont surtout marquées à la région lombaire, moins à la région cervicale, moins encore à la région dorsale. Au microscope, les gaines lamelleuses et le tissu conjonctif interfasciculaire des racines montrent des lésions d'infiltration diphtérique. Les *nerfs périphériques* sont peut-être le siège d'infiltrats analogues, mais Bühl ne peut, à leur sujet, donner aucune indication précise.

Quelques années plus tard, paraît l'observation d'Oertel (1871), dans laquelle, aux lésions de méningite, s'associent d'importantes lésions de la substance grise.

A l'autopsie du malade, malade mort de paralysie diphtérique généralisée, Oertel constate l'existence d'extravasations sanguines dans les *méninges spinales*.

Ces extravasations siègent surtout du côté droit, où elles entourent complètement les racines des nerfs ; la *substance grise de la moelle* est criblée de nombreux foyers hémorragiques, particulièrement au niveau des cornes antérieures. En certains points, d'abondantes granulations graisseuses s'accumulent autour des vaisseaux, des tubes nerveux et des racines. Les capillaires du névraxe ont subi par places une dégénérescence graisseuse et l'adventice des petits vaisseaux est infiltrée de leucocytes. Le *canal de l'épendyme* est oblitéré sur toute son étendue par un exsudat croupal ; son épithélium est le siège d'une infiltration granuleuse massive s'étendant au loin dans les tissus environnants.

Dans les remarques qui suivent cette observation, Oertel rappelle que l'on peut, expérimentalement, obtenir des lésions analogues. Ayant inoculé deux pigeons avec des exsudats diphtériques, il a constaté une congestion méningée très nette chez le premier, et, chez le second, une prolifération nucléaire de la gaine adventice des vaisseaux du névraxe. *Bien que ces animaux n'aient, à aucun moment, présenté de phénomènes paralytiques*, Oertel conclut de ces expériences que la diphtérie exerce une action presque élective sur les vaisseaux, et, en particulier, sur ceux des méninges et des centres nerveux.

Dans l'observation de MM. Pierret et Millard (1879) il s'agit exclusivement d'une méningite bulbo-médullaire sans lésions de la substance grise. Le malade avait présenté une paralysie diphtérique assez anor-

male dans son évolution. A l'autopsie, le système nerveux paraît normal, mais l'examen histologique, pratiqué par M. Pierret, montre l'existence d'une méningite bulbo-médullaire semblant avoir pour point de départ l'arachnoïde, se propageant le long des racines jusqu'aux ganglions et descendant probablement plus ou moins loin dans la gaine des nerfs périphériques. La *dure-mère*, bien que partiellement lésée, est peu épaissie ; *l'arachnoïde* est très adhérente à la pie-mère, épaissie dans ses deux feuillets ; la cavité arachnoïdienne est remplie de néo-membranes jaunâtres constituées par de la fibrine et des leucocytes.

Les *racines rachidiennes*, examinées sur des dissociations, paraissent saines, mais un examen pratiqué dans ces conditions est nécessairement insuffisant ; il semble même probable qu'à l'état frais on eût pu trouver des nerfs plus ou moins altérés car, sur certaines préparations, M. Pierret a pu voir de nombreux leucocytes infiltrés dans les espaces qui séparent les faisceaux de tubes nerveux. Cette infiltration se retrouve au niveau d'un petit fragment de *ganglion* pris à la région lombaire. En somme, il existe, dans ce cas, des lésions de *méningite diffuse*. Cette méningite a provoqué l'appel de nombreux leucocytes qui se sont introduits dans tous les espaces périvasculaires communiquant avec la cavité arachnoïdienne et les espaces péritubulaires des nerfs périphériques.

Les *lésions vasculaires* sont considérables : épaississement et infiltration leucocytaire des vaisseaux,

oblitération de la plupart des veinules par un caillot dont les couches externes sont constituées surtout par des leucocytes et les centrales par des hématies. Dans l'intérieur de la moelle et du bulbe, la gaine lymphatique des vaisseaux est gorgée de leucocytes. Au niveau du bec du calamus, on observe un ramollissement, probablement d'origine ischémique, intéressant la partie inférieure des noyaux des X^e^ et XI^e^ paires.

M. Sainclair ajoute à cette observation les résultats de l'examen histologique de la *substance grise*. Les cornes antérieures et postérieures sont saines, le canal de l'épendyme ne présente aucune lésion.

La dernière observation parue est celle de MM. Barth et Déjerine (1880). Ces auteurs notent, à l'autopsie d'une paralysie diphtérique anormale, l'intégrité absolue de l'encéphale et de ses enveloppes, intégrité contrastant avec l'existence, sur les parties inférieure du bulbe et supérieure de la moelle, d'une *méningite annulaire* étendue de l'origine apparente des hypoglosses aux deux premières paires cervicales ; l'exsudat, épais d'un demi-millimètre, entoure à la façon d'un étui les racines des IX^e^, X^e^, et XI^e^ paires, ainsi que les plus inférieures des racines de l'hypoglosse ; il entoure également les racines antérieures et postérieures des deux premières cervicales au-dessous desquelles il cesse brusquement. Il est blanchâtre, mou, peu adhérent à la pie-mère, et se prolonge dans les gaines des nerfs rachidiens. Le reste de la moelle est normal.

A l'examen microscopique, l'exsudat présente la constitution habituelle des pseudo-membranes. Les racines ensevelies dans l'exsudat sont infiltrées de leucocytes disséminés entre les tubes nerveux et les espaces périvasculaires, mais les tubes nerveux eux-mêmes paraissent sains. Le *bulbe* et la *moelle* n'offrent aucune lésion appréciable. *Les muscles du voile* sont en voie d'atrophie simple. Quant *aux nerfs intra-musculaires* ou terminaux, ils ont subi des altérations profondes de névrite parenchymateuse : les tubes nerveux ont pris un aspect moniliforme, le prolongement cylindraxile a disparu, les noyaux de chaque segment sont multipliés, le protoplasma de la gaine est hyperplasié, il n'y a pas un tube sain.

En somme, disent MM. Barth et Déjerine, il s'agit dans ce cas d'accidents bulbaires survenus chez un individu atteint de paralysie du voile, accidents consécutifs à une méningite bulbo-cervicale. Qu'il y ait une relation entre la diphtérie et la méningite, la chose est possible, mais non démontrée. En tout cas, les accidents observés diffèrent absolument, au double point de vue anatomique et clinique, de la paralysie diphtérique ordinaire.

Depuis ces travaux, il n'a paru aucune observation nouvelle de méningite post-diphtérique : les lésions légères notées dans leur cas par MM. Pitres et Vaillard ne constituent vraisemblablement qu'une coïncidence et les recherches expérimentales comme les recherches cliniques tendent à infirmer la théorie de la méningite telle que l'ont exposée Bühl et Sainclair (de Lyon) (1879).

Pour le premier de ces auteurs, ce qui caractérise essentiellement la diphtérie, c'est la prolifération et l'accumulation, dans tous les organes de l'économie, de corps spéciaux, les *cycloïdes Körper*. La paralysie diphtérique s'explique par l'accumulation de ces corps au niveau des racines antérieures et par la compression des filets moteurs qui en résulte : si elle disparaît à la longue, c'est que, l'exsudat inflammatoire qui la cause finissant par se résorber complètement, ces filets cessent ainsi d'être comprimés et reprennent leurs fonctions normales.

Pour M. Sainclair, la théorie de la poliomyélite antérieure ne rend pas suffisamment compte d'un certain nombre d'éléments qui caractérisent au premier chef la paralysie diphtérique et qui sont l'atteinte simultanée de la motilité et de la sensibilité, la répartition et la mutabilité des accidents paralytiques, la fréquence de la guérison.

Ces éléments, la théorie de la méningite, ou plus exactement de la méningo-lymphite permet de les interpréter. Les phénomènes congestifs que l'on observe au niveau des vaisseaux de la séreuse aboutissent à une abondante diapédèse des leucocytes et à la pénétration de ces éléments dans les gaines vasculaires et nerveuses. Les troubles paralytiques seront dûs, dès lors, et à l'ischémie — infiltration des gaines vasculaires, — et à la compression des racines — infiltration des gaines nerveuses —; la généralisation de la méningite aux différentes régions d'un même étage de la moelle et aux différents étages de l'axe nerveux

explique la dispersion des symptômes et l'existence de troubles sensitifs et ataxiques ; enfin, la résorption de l'exsudat permet de comprendre la possibilité de la guérison.

Cette séduisante théorie, fort bien exposée par M. Sainclair, est-elle acceptable sans restriction ?

Au point de vue clinique, on peut lui reprocher de ne s'appuyer que sur un très petit nombre d'observations, et encore ces observations sont-elles loin d'être toutes concluantes, la plupart ne concernant, comme l'ont dit MM. Barth et Déjerine, « que des accidents paralytiques relevant de processus méningitiques n'ayant aucun des traits de la physionomie si particulière de la paralysie diphtérique. » Dans la paralysie diphtérique telle qu'on l'observe habituellement, il n'existe, en effet, aucun symptôme d'ordre méningé : raideur de la nuque et des membres, photophobie, raie vaso-motrice, etc., et, lorsqu'apparaissent, au cours ou à la suite de la diphtérie, des phénomènes de contracture, ceux-ci doivent être attribués, non à la paralysie, mais à la tétanie (Baginski, Box, Irving-Snow, Rinny, etc.).

On peut adresser à la théorie soutenue par M. Sainclair une objection encore plus grave, celle-ci d'ordre anatomo-pathologique. Les lésions de méningite sont exceptionnelles, et, bien qu'elles aient été systématiquement recherchées, elles ne sont presque jamais signalées. Vulpian, examinant trois moelles d'enfants morts de paralysie diphtérique, n'a vu sur aucune « de traces de méningite, ni d'épaississement des

membranes, ni de couche pseudo-membraneuse ». M. Déjerine note, dans ses cas, l'absence absolue de lésions méningées. La majorité des auteurs arrive aux mêmes résultats négatifs, qu'il s'agisse de paralysies humaines (Abercrombie, Arnheim, Batten, Katz, Kidd, Luce, P. Meyer, Sharkey, etc.), ou expérimentales (Enriquez et Hallion, Roux et Yersin, Crocq, etc.). Il semble donc que, tant au point de vue clinique qu'au point de vue anatomique, la théorie de la méningo-lymphite ne s'applique qu'à un très petit nombre de cas, d'ailleurs atypiques, de paralysie diphtérique.

§ III. — **Les lésions de myélite.** — Sommaire. — I. **Paralysies humaines.** — *Schweitzer* (1870), *Oertel* (1871), *Pierret* (1876). — *Vulpian* (1876) : lésions légères de poliomyélite antérieure. — *Déjerine* (1878) : poliomyélite antérieure subaiguë (avec radiculonévrite secondaire). — *Quinquaud* (1880) : myélite aiguë lombaire. — *Meyer* (1881) : lésions légères de poliomyélite. — *Abercrombie* (1881) : poliomyélite antérieure subaiguë. — *Percy Kidd* (1883) : mêmes lésions. — *Sharkey* (1890) : mêmes lésions. — *Arnheim* (1891) : lésions vasculaires centrales. — *Bikeles* (1893) : lésions de la substance blanche. — *Preisz* (1895) : lésions multiples de la moelle : altérations cellulaires, vasculaires, névrogliques; dans un cas, dégénération des cordons postérieurs. — *Henschen* (1896) : sclérose disséminée aiguë de la moelle. — *Katz* (1897) : lésions centrales complexes, et, surtout,

nécrose de nombreuses grandes cellules radiculaires, avec dégénération des fibres correspondantes. — *Luce* (1898) : critique des résultats de Katz. — *Batten* (1898) : lésions de la substance blanche et des fibres radiculaires antérieures. — *Richon* (1899) : poliomyélite antérieure subaiguë. — *Rainy* (1900) : mêmes lésions. — *Bruns* (1900) : lésions de la substance blanche et des fibres radiculaires. — *Utchida* (1902) : critique des résultats de Katz. — *Foulerton et Campbell Thomson* (1902) : poliomyélite antérieure subaiguë. — *M. Clarke* (1903) : mêmes lésions.

II. — **Paralysies expérimentales.** — *Enriquez et Hallion* (1894) : foyers de myélite aiguë. — *Id.* (1896 et 1898) : lésions de poliomyélite, surtout antérieure. — *Crocq* (1895) : poliomyélite antérieure subaiguë. — *Mouraview et Mouratow* (1897) : mêmes lésions. — *Woodhead* (1898) : lésions de la substance blanche. — *Ferré* (1898) : lésions de poliomyélite antérieure. — *Verger* (1900) : lésions cellulaires des noyaux bulbaires. — *Bielschowski et Nairkowski* (1900) : légères lésions de myélite. — *Rainy* (1900) : lésions de poliomyélite antérieure. — *Foulerton et C. Thomson* (1902) : mêmes lésions.

I. — **Paralysies humaines.** — Signalées par Schweitzer (1870), Oertel (1871) et Pierret (1876) (1), les lésions médullaires sont, pour la première fois, décrites par Vulpian (1876). Ayant eu l'occasion d'examiner les moelles de trois enfants morts au

(1) Voir le chapitre précédent.

cours d'une paralysie diphtérique, moelles conservées dans une solution aqueuse faible d'acide chromique, Vulpian dit que la seule lésion bien nette qu'il ait vue dans deux d'entre elles, « c'est une raréfaction du tissu connectif de la partie postéro-externe de la corne antérieure et une modification assez nette des cellules nerveuses de cette partie. Les cellules étaient là devenues plus globuleuses, le contenu était plus homogène et ne laissait pas aussi bien apercevoir le noyau ; peut-être les prolongements étaient-ils plus fragiles. Il y avait aussi une légère multiplication des noyaux. En somme, la lésion était peu considérable ; elle était surtout reconnaissable au niveau des régions cervicale et dorsale supérieure. » La troisième moelle était intacte.

De ces faits, Vulpian conclut que, dans certains cas de paralysie diphtérique offrant de la tendance à se généraliser, il existe peut-être « des altérations de la substance grise de la moelle épinière, mais ces altérations, en général, ne peuvent être ni très étendues ni très profondes, puisque, le plus souvent, la contractilité des muscles persiste ».

L'année 1878 marque une date importante dans l'histoire des paralysies diphtériques. C'est, en effet, à cette époque que M. Déjerine publie, dans les *Archives de physiologie*, le résultat de ses recherches personnelles, recherches fort bien conduites, et qui ont eu, sur les travaux ultérieurs, une influence considérable.

Le *premier* des cas étudiés par M. Déjerine concerne une paralysie généralisée compliquée d'albuminurie. La mort survint cinq semaines après le début de l'angine.

A l'autopsie, tout le système nerveux central paraît intact. Seule, la dure-mère cérébrale est très congestionnée; mais, à l'examen histologique, on constate l'existence d'altérations importantes de la moelle, des racines et des nerfs.

Moelle (1). — A un grossissement suffisant, ce qui frappe d'abord, c'est le petit nombre des *cellules* dans chacun des groupes des cornes antérieures et la rareté des prolongements. Entre les rares cellules saines qui restent se voient les vestiges des cellules atrophiées ou en voie d'atrophie : sur quelques-unes, on peut suivre les différentes périodes du processus qui aboutit à leur disparition. La cellule semble disparaître par le même mécanisme que dans les myélites aiguës ou subaiguës. Les *lésions névrogliques* ne sont pas moins évidentes : les noyaux, plus nombreux qu'à l'état normal, sont réunis par groupes en certains points. Les *vaisseaux* de la substance grise sont dilatés, beaucoup plus apparents qu'à l'état normal ; leur gaine lymphatique présente par places des amas plus ou moins marqués de leucocytes ; cet état congestif aboutit, çà et là, à la production de petites hémorragies interstitielles. Les lésions névrogliques ne s'observent pas seulement

(1) La moelle a été durcie à l'acide chromique et colorée au carmin neutre et au carmin hématoxylique.

au niveau des cornes antérieures, mais encore au niveau de la partie postérieure de ces cornes et de la substance gélatineuse de Rolando.

Ces lésions sont surtout prédominantes à la région cervicale, mais, nulle part, il n'existe de foyers inflammatoires distincts, comme dans les myélites aiguës d'intensité moyenne. Autour du *canal central*, dans les commissures, il y a également multiplication des noyaux du tissu conjonctif. Le canal central est normal. La *substance blanche* est saine sur toute son étendue. Le *bulbe* ne montre aucune altération évidente.

Les *observations II et III* ont trait à des enfants atteints de paralysie diphtérique du voile et des membres supérieurs. Les lésions médullaires sont très analogues à celles du cas précédent, mais beaucoup moins marquées. Dans l'*observation IV,* au contraire, les lésions sont très intenses : altérations des cellules radiculaires, diminution du nombre de ces cellules dont une partie a pris une apparence terne, vitreuse, et une forme globuleuse. Il existe, de plus, un degré assez avancé de myélite périépendymaire : les noyaux sont disposés en séries linéaires dans la commissure antérieure et forment par places de véritables foyers. Les vaisseaux sont également très altérés, flexueux et dilatés dans toute la substance grise : ils présentent, en beaucoup de points, des lésions allant de la congestion simple à l'hémorragie et à la diapédèse. Toutes ces lésions sont surtout marquées au niveau de la région cervicale.

Les lésions observées dans le *dernier cas* sont très analogues aux précédentes.

Quant aux lésions des *racines* et des *nerfs*, elles sont étudiées au chapitre de la *névrite;* nous verrons plus loin que M. Déjerine les subordonne aux lésions centrales que nous venons de décrire (1).

En 1880, Quinquaud signale, chez un enfant atteint de paralysie diphtérique avec paraplégie, un *foyer de myélite aiguë de la région lombaire* occupant une hauteur de 3 centimètres. Dans toute la substance grise, dont la vascularisation était excessive, existaient de nombreux corps granuleux. Un certain nombre de cellules était rempli de granulations jaunâtres. Chez un autre enfant, les lésions étaient beaucoup moins nettes.

Pour Meyer (1881), les lésions principales portent sur les nerfs périphériques; cependant, la moelle n'est pas absolument intacte; on y trouve, par places, quelques grandes cellules radiculaires ayant perdu leurs prolongements, et dont les noyaux et nucléoles sont peu visibles : il existe aussi quelques cellules légèrement altérées au niveau des cornes postérieures.

Les recherches ultérieures marquent, au contraire, un retour à la théorie de la poliomyélite antérieure subaiguë : Abercrombie (1881), Kidd (1883), Sharkey (1890), retrouvent successivement les lésions médullaires si magistralement décrites par M. Déjerine.

Dans les six cas d'Abercrombie, la moelle ne

(1) M. Déjerine admettrait aujourd'hui la théorie de la névrite primitive (Ruault, *Traité Charcot-Bouchard*, t. III, p. 193, 1re édition).

présente à l'œil nu aucune modification appréciable, mais l'examen histologique (1) révèle l'existence de lésions localisées à la *substance grise des cornes antérieures ;* les grandes cellules radiculaires sont tuméfiées, granuleuses, leurs limites n'apparaissent plus nettement, leurs noyaux et leurs prolongements ont presque complètement disparu ; dans d'autres endroits, elles semblent, au contraire, en voie d'atrophie. Ces lésions, surtout marquées à la région dorsale, se compliquent, par places, de prolifération névroglique, d'ailleurs assez peu marquée. Le canal central est rempli par une substance homogène. La *substance blanche* dans tous les cas, le *bulbe* dans cinq cas sur six, ne présentent aucune altération, mais partout les vaisseaux sont dilatés, gorgés de sang. De la constatation de ces lésions, *et bien qu'il n'ait examiné ni les nerfs ni les muscles,* Abercrombie conclut à la myélite primitive ; la paralysie diphtérique relève, dans la plupart des cas, d'une poliomyélite antérieure.

Percy Kidd décrit longuement les lésions de myélite observées dans un cas de paralysie diphtérique généralisée terminée par mort subite.

Uniquement localisées, elles aussi, aux *cornes antérieures de la substance grise*, ces lésions consistent en diminution numérique et en modifications importantes des cellules radiculaires. Beaucoup d'entre elles sont petites, indistinctes, ont perdu leurs prolongements et tendent à prendre une forme globu-

(1) Les pièces ont été fixées par le Müller et colorées par l'hématoxyline.

leuse ou irrégulière ; leur protoplasma est pâle, parfois criblé de vacuoles, leur noyau, peu visible ; d'autres cellules sont fortement granuleuses et possèdent un noyau tuméfié. Ces différentes lésions, qui semblent toutes aboutir à l'atrophie de la cellule radiculaire, sont surtout nettes à la région dorsale, où elles contrastent avec l'intégrité de la colonne de Clarke, mais peuvent se retrouver, quoique moins accentuées, à la région cervicale. Quant à la moelle lombaire, elle est à peu près normale. Il existe, en quelques endroits, un aspect granuleux de la névroglie. Enfin, ici comme dans la plupart des cas, s'observent d'importantes *altérations vasculaires ;* les veines de la moelle sont dilatées, gorgées d'hématies, le canal épendymaire est entouré de petites cellules rondes, contenues pour la plupart dans les capillaires. Les lésions observées dans ce cas (1) sont donc celles de la polio-myélite antérieure, et Kidd, après avoir montré que la dissémination et la nature des altérations médullaires permettent d'expliquer les symptômes et l'évolution de la paralysie, conclut en rapprochant son observation de celles de Déjerine et d'Abercrombie.

Sharkey, dans un cas de paralysie diphtérique du voile, avec abolition des réflexes rotuliens, note des altérations des cellules des cornes antérieures lombaires ; ces cellules sont complètement remplies par des granulations si nombreuses qu'elles cachent quelque-

(1) Les pièces ont été fixées à l'alcool douze heures, laissées trois semaines dans le bichromate, incluses, et colorées à l'hématoxyline et au picrocarmin.

fois le noyau, et qu'elles envahissent les prolongements protoplasmiques, granulations tout à fait différentes de celles que l'on voit quelquefois sur des cellules normales. Les nerfs périphériques étant absolument intacts, Sharkey rattache l'abolition des réflexes rotuliens observée dans son cas aux lésions des cellules des cornes antérieures.

Arnheim (1891) signale (1) quelques *lésions vasculaires* de la moelle et particulièrement des hémorragies capillaires au niveau des renflements : les foyers hémorragiques occupent presque exclusivement le voisinage des vaisseaux de la substance grise ; on peut les trouver tout à côté des cellules radiculaires, d'ailleurs intactes.

A l'autopsie d'un homme de quarante ans, mort de paralysie diphtérique, Bikeles (1893) trouve dans la moelle (2), au niveau des cordons postérieurs, dans les zones radiculaires, un amas de granulations noires ; il existe aussi quelques granulations au niveau du bord externe de la corne postérieure et dans le cordon latéral. Très rares dans la zone marginale de Lissauer, plus fréquentes dans les fibres radiculaires antérieures, ces granulations prédominent à la région dorsale.

Ces lésions, frappant surtout les *cordons postérieurs*, expliquent les phénomènes ataxiques si fréquemment observés au cours de la paralysie diphtérique ; elles contrastent avec l'intégrité absolue des

(1) ARNHEIM emploie la même technique que Meyer.
(2) D'après l'analyse de M. P. MARIE dans la *Revue Neurologique*.

nerfs (sciatique, phrénique, plexus brachial, pneumogastrique), étudiés par le Marchi.

Alors que la plupart des auteurs précédents subordonnent, avec M. Déjerine, les lésions de radiculonévrite aux lésions de myélite, Preisz (1895) admet que les termes de cette filiation étiologique peuvent être renversés, et qu'à côté des dégénérations descendantes, il faut réserver une place aux dégénérations ascendantes. Fondé sur les résultats d'une technique minutieuse, le travail de Preisz est un des plus importants qu'ait suscités l'anatomie des paralysies diphtériques : il mérite une analyse détaillée.

Les lésions observées portent à la fois sur le système nerveux périphérique et sur le système nerveux central. Les altérations médullaires, les seules que nous décrirons ici, ne sont pas identiques dans tous les cas étudiés par l'auteur.

Premier cas. — On constate, au niveau de la moelle dorsale et de la moelle cervicale, (1) que de nombreuses cellules radiculaires se sont ratatinées en masses arrondies, dépourvues de prolongements ; leur noyau a disparu ou s'est transformé en fragments sombres et anguleux, les espaces péricellulaires sont notablement élargis. Il existe de très nombreuses hémorragies microscopiques dans toute la hauteur de la moelle, mais particulièrement au niveau des cornes antérieures de la substance grise. La commissure grise est criblée de lacunes pleines

(1) La moelle est fixée au Müller et colorée à l'hématoxyline-éosine.

de détritus d'hématies et de fragments de myéline. Le revêtement épithélial du canal central est interrompu par endroits ; quant au canal lui-même, il est comblé par une substance finement granuleuse au milieu de laquelle se voient de nombreuses hématies. Les fibres à myéline de la substance grise, colorées à l'hématoxyline de Weiggert, présentent, çà et là, surtout au voisinage des lacunes, quelques saillies variqueuses. La substance blanche est intacte.

Dans le *second cas*, qui concerne une paralysie diphtérique généralisée, une partie de la moelle est mise au Müller, l'autre est durcie par l'alcool, incluse, puis débitée en coupes que l'on colore, les unes par la fuchsine aqueuse, les autres par le rouge Magenta, et que l'on décolore par l'alcool et l'huile d'œillette. Beaucoup de grandes cellules des cornes antérieures présentent des lésions étendues : dans les moins altérées, la substance chromatique, disposée en grumeaux, est refoulée à la périphérie de la cellule ou réduite en grains très fins prenant mal les colorants ; d'autres, plus altérées, sont arrondies, dépourvues de prolongements et de noyaux ; colorées fortement, elles montrent à leur périphérie des restes de matière chromatique. Enfin les plus malades sont constituées par un protoplasma peu abondant, pâle, finement granuleux, contenant des restes de substance chromatique fortement colorés et par un noyau nucléolé à contour très net.

Les cellules malades occupent surtout la partie moyenne des cornes antérieures ; les groupes

externe et interne sont normaux. Du côté du tissu connectif des cornes antérieures, il faut signaler les hémorragies microscopiques, surtout nettes au niveau des renflements. Quant à la prolifération névroglique, elle frappe plus particulièrement la région moyenne de la corne antérieure droite à la région lombaire, mais elle s'observe aussi dans une des cornes antérieures de la région cervicale.

Ce qui distingue ce cas du précédent, c'est l'existence de lésions dans la *substance blanche*. L'hématoxyline de Weigert montre que, au niveau du renflement lombaire, le cordon de Goll gauche et une toute petite partie du droit, ont subi un processus dégénératif ; au niveau de la moelle dorsale, le cordon de Goll gauche, au niveau du renflement cervical, les deux cordons sont dégénérés, le droit moins que le gauche. La dégénérescence est assez avancée pour qu'il ne reste plus, au niveau de certaines régions lésées, que très peu de fibres à myéline. Dans tous ces territoires, on voit de nombreuses grandes cellules en araignées.

De ces faits et des résultats fournis par l'examen du système nerveux périphérique, Preisz conclut que les lésions de la moelle ne sont pas forcément primitives, et qu'à côté des dégénérations descendantes, il en existe aussi d'ascendantes. Il fait aussi remarquer que la répartition capricieuse des lésions est vraisemblablement d'origine circulatoire, que cette origine soit, d'ailleurs, sanguine ou lymphatique.

Entre l'important travail de Preisz (1895) et celui,

non moins considérable, de Katz, s'intercalent les recherches de Sano et de Henschen (1896).

A l'autopsie d'une jeune fille de 14 ans, morte de broncho-pneumonie à la suite de paralysie diphtérique généralisée, Henschen observe des lésions toutes particulières de la moelle consistant en une *sclérose disséminée aiguë*. Sur toute la hauteur du névraxe, existent des foyers de sclérose plus nombreux et plus volumineux à la région dorsale qu'à la région cervicale, foyers au niveau desquels les fibres nerveuses sont dégénérées (1), les cellules ganglionnaires détruites, et remplacées par une abondante prolifération névroglique. Les cordons de Goll sont dégénérés secondairement dans toute la hauteur de la moelle cervicale. Les parois des *vaisseaux* sont intactes, mais autour d'elles se voient de très nombreux leucocytes. Enfin les *nerfs des jambes* offrent des traces évidentes d'une dégénérescence étendue. Il s'agit, en somme, d'un cas, presque unique jusqu'à ce jour, de sclérose disséminée aiguë de la moelle avec névrite consécutive à la diphtérie.

Dans un cas analogue, Sano constate l'intégrité des *centres nerveux* étudiés par la méthode de Weigert-Pal ; à l'hématoxyline-éosine, les cellules nerveuses, leurs noyaux et leurs nucléoles paraissent absolument intacts, il n'y a pas de *lésions vasculaires*. Traitée par le Marchi, la moelle présente un pointillé très fin et très disséminé, tel qu'on en trouve souvent sur les coupes normales ; ce pointillé

(1) Le cylindraxe conservant pourtant son intégrité.

est surtout net dans les faisceaux des collatérales des racines postérieures qui contiennent un nombre considérable de granulations de myéline dégénérée, colorée en noir.

Quelle est la signification de ces lésions ? Si on les rapproche des lésions névritiques, dit Sano, il est facile de voir qu'il y a eu primitivement névrite segmentaire périaxile, et que cette névrite a retenti secondairement sur la moelle et sur les muscles. « La polynévrite a donc été la lésion dominante, les lésions de la moelle et des muscles n'ont été que secondaires et de peu d'importance ».

En 1897 paraît le mémoire de Katz. Fondées presque exclusivement sur les résultats du Marchi, les conclusions de ce travail considérable ont soulevé les plus ardentes discussions et l'accord est loin d'être fait actuellement sur la valeur à attribuer aux lésions que met en évidence la méthode osmio-chromique.

Dans les trois cas étudiés, on n'observe aucune lésion diphtéritique dans le sens que Bühl attache à ce mot. Il n'y a que peu de *lésions vasculaires*, sauf dans le premier cas où il existe de petites hémorragies au niveau de la moelle dorsale, mais les vaisseaux ne sont pas dilatés, leurs parois n'ont subi aucune dégénérescence ; le Marchi décèle parfois autour d'eux des formations noires, variqueuses, qui ne sont que des leucocytes chargés de graisse. Le *tissu de soutien de la moelle* et le *canal central* sont normaux.

Les principales lésions sont celles des *cellules* qui présentent deux sortes d'altérations : les unes, vues à un faible grossissement, ont un aspect noirâtre, opaque ; à un fort grossissement, le noyau est devenu imprécis, quelquefois même invisible, le nucléole ne se laisse plus reconnaître, le protoplasma est trouble, plein de granulations noires, sphériques. Les autres sont très transparentes, à noyau très net, mais, même dans celles-ci, les granulations remplissent le corps protoplasmique. D'autres encore, assez peu nombreuses, sont troubles, tuméfiées, mais non granuleuses, d'autres (*cellules nécrotiques*) ont un aspect vitreux ; leurs prolongements sont rabougris, leur noyau indistinct ou absent ; il n'y a pas de granulations ; il existe, en quelques endroits, des amas peu volumineux, rappelant la forme des cellules ganglionnaires dont ils proviennent, et possédant des restes de prolongements. Ces lésions sont surtout marquées au niveau des cellules motrices des cornes antérieures.

La *substance blanche* de la moelle est également altérée. A un faible grossissement, on est frappé de la quantité prodigieuse de petits points noirs dont cette substance est semée ; ces points, à un plus fort grossissement, sont constitués tantôt par des gaines myéliniques altérées, tantôt par de petites masses intertubulaires ; les premières ont la forme de croissants ou d'anneaux entourant les cylindres-axes, les secondes appartiennent en réalité aux fibres, au dehors desquelles elles font saillie. Ces lésions sont

remarquablement nettes au niveau des fibres radiculaires ; à ce niveau, comme sur les nerfs périphériques, la myéline n'est le plus souvent malade que par segments, et la fibre est saine sur un parcours parfois fort long. Le cylindre-axe paraît normal.

Aux régions cervicale et lombaire, la cavité du *canal central* est remplie de masses granuleuses amorphes ; son épithélium est farci d'innombrables petits points colorés en noir par l'acide osmique.

Toutes ces lésions présentent la disposition topographique suivante : à la moelle lombaire, les cellules radiculaires sont vitreuses, sans noyau, leurs prolongements courts et ratatinés, le lacis fibrillaire de la corne antérieure profondément modifié ; le cordon postérieur est assez atteint, le cordon antéro-latéral presque normal. A la partie supérieure de la région lombaire, les racines postérieures présentent des modifications qui se prolongent dans le cordon de Bürdach et dans la corne postérieure ; quelques cellules ont déjà subi la dégénérescence graisseuse.

Au niveau de la moelle dorsale, les cellules sont mieux conservées, mais les cordons sont plus altérés.

Les fibres pyramidales du *bulbe* sont très malades, surtout au niveau de l'entrecroisement ; la plupart des cellules qui constituent les noyaux de Goll et de Bürdach, les fibres du ruban de Reil, et quelques fibres des olives cérébelleuses, présentent également des lésions ; quant à l'*écorce*, elle est absolument intacte.

De ces résultats, Katz conclut que les lésions pré-

dominantes sont celles qui frappent la cellule ganglionnaire ; celle-ci meurt par une sorte de nécrose, ou s'infiltre seulement de granulations graisseuses : ces altérations déterminent des lésions d'ordre trophique dans les systèmes de fibres correspondants.

Les résultats obtenus par Katz, ne tardent pas à être critiqués par Luce (1898), qui montre avec quelles réserves il faut attacher une signification pathologique aux réactions colorantes de telle ou telle partie du système nerveux.

Le cas de Luce concerne une paralysie diphtérique généralisée, consécutive à une angine, et terminée par mort subite. Il n'existait aucune lésion macroscopique. Différents fragments de moelle, les tubercules quadrijumeaux, la protubérance et le bulbe furent fixés au Müller, puis traités par le Marchi, le Wolters-Kaes, le Van-Gieson, l'hématoxyline alunée de Delafield.

Sur des préparations colorées par l'hématoxyline Van-Gieson, on trouve, au niveau de la moelle dorsale inférieure, un petit foyer de myélite, situé dans le cordon latéral, en dehors de la corne postérieure, constitué par une masse de pigment et des cellules rondes, et traversé par un vaisseau intact. Dans la *substance blanche* comme dans la *substance grise*, existent de nombreuses hémorragies récentes, au voisinage desquelles les cellules nerveuses présentent quelques altérations. Dans la moelle dorsale et

au niveau du noyau du vague se voient des cicatrices pigmentées d'hémorragies anciennes.

Sur des coupes colorées au Van-Gieson, les *cellules* paraissent à peu près normales ; nulle part elles n'ont subi de réduction numérique, leurs prolongements sont intacts, et ce n'est que dans quelques rares endroits que l'on en trouve dont les prolongements sont écourtés ou mal dessinés.

Le *réseau fibrillaire de la substance grise* a subi une raréfaction peu considérable, mais certaine, et surtout nette au niveau des cornes antérieures ; quelques fibres, vues à un fort grossissement, paraissent légèrement variqueuses.

Le Marchi révèle au contraire l'existence d'altérations dégénératives aiguës. A un grossissement moyen, on aperçoit dans la substance blanche, quantité de petits points noirs, répartis çà et là dans toute l'étendue des cordons ; à un plus fort grossissement, ces points paraissent situés dans les gaines myéliniques, et ils occupent tout ou partie de leur circonférence. On en trouve quelques-uns en dehors des fibres, dans la substance fondamentale. Dans la substance grise, là où les fibres sont visibles sur des coupes horizontales, il est facile de constater que les points noirs sont disposés en chapelet dans la continuité des fibres, plus ou moins serrés suivant les endroits, ce qui permet de suivre souvent fort loin une même fibre. Ces lésions ne restent pas cantonnées à la moelle ; elles frappent encore la plupart des *racines rachidiennes* dans leur

trajet extra-médullaire et quelques *racines de nerfs crâniens* dans leur trajet central.

Les *cellules des cornes antérieures et des colonnes de Clarke*, *les cellules d'origine des III*e, *IV*e, *VII*e, *X*e, *et XII*e *paires* apparaissent comme recouvertes de poussière ; leur protoplasma est rempli de grains fins et noirs, parfois si abondants qu'ils empêchent d'apercevoir le noyau. Il existe très peu de cellules ganglionnaires dont les prolongements sont peu développés ou ratatinés ; très peu aussi sont privées de noyau.

Toutes ces lésions, différemment réparties dans le système nerveux central, sont surtout nettes au niveau des renflements.

De ces résultats, Luce conclut que le Marchi révèle l'existence de lésions graves là où les autres méthodes n'indiquent que des altérations légères. Mais il conteste à Katz que les cellules poussiéreuses soient pathologiques : Rosin n'a-t-il pas montré qu'on trouve toujours, même dans les cellules les plus normales, des granulations très fines et très nombreuses ? Les amas de myéline que Katz a observés au niveau de la moelle lombaire et dont cet auteur considère la signification comme énigmatique sont dûs au décubitus prolongé, et s'observent dans les moelles les plus normales. En somme, la méthode de Marchi n'indique que l'état trophique du système nerveux, et les symptômes ne correspondent pas toujours aux lésions qu'elle décèle.

Batten (1898) décrit aussi des lésions médullaires

uniquement décelables par le Marchi. De petits morceaux de moelle sont mis dans la formaline pour le Nissl, d'autres ont été fixés par le Müller, puis traités par le Marchi cinq à six jours, lavés à l'eau et inclus à la celloïdine.

Dans tous les cas observés par Batten, la moëlle à ses différents étages paraît absolument normale par le Nissl. Le Marchi révèle au contraire des lésions considérables des *fibres radiculaires*. Les fibres des racines antérieures, depuis leur origine jusqu'à leur sortie de la moelle, contiennent de nombreuses granulations noires, et semblent dégénérées. Dans les fibres des racines postérieures, ce processus n'est pas aussi net. Les *vaisseaux de la substance grise* sont dilatés, congestionnés.

Ces lésions coïncident avec d'importantes altérations de névrite wallérienne des racines et des nerfs : contrastant avec l'intégrité des cellules, elles permettent de dire, pour Batten, que la paralysie diphtérique est due à une névrite périphérique, et ne relève en aucune façon de lésions centrales.

En 1899, M. Richon publie deux observations de paralysie diphtérique avec lésions de poliomyélite. Dans la *première*, qui concerne une paralysie généralisée, survenue à la suite d'angine chez un enfant de deux ans, il existe, à côté de lésions évidentes de *radiculo-névrite*, des *altérations médullaires* importantes, uniquement décelables par la méthode de Nissl (1) et frappant surtout la région cervicale. Dans cette

(1) Les pièces ont été fixées à l'alcool et incluses à la paraffine.

région, de nombreuses cellules du groupe antéro-interne de la corne antérieure sont atrophiées, les espaces péricellulaires sont élargis, le corps cellulaire réduit à un fragment informe contenant quelquefois encore des traces de noyau : les blocs chromatiques ont disparu en grande partie, les prolongements n'existent plus ; à peine reste-t-il une ou deux cellules reconnaissables. Les autres cellules de la corne antérieure sont généralement moins atteintes ; quelques unes n'ont plus de noyau, d'autres sont globuleuses, d'autres encore ont subi une chromatolyse complète. Les mêmes altérations se retrouvent aux régions dorsale et lombaire, et au niveau du bulbe, mais beaucoup moins accentuées qu'à la région cervicale.

Dans la *deuxième observation*, il s'agit d'un enfant de quatre ans qui, à la suite d'une angine couenneuse, fut atteint de paralysie généralisée et mourut par syncope. Les lésions médullaires sont ici très analogues aux précédentes : atrophie et disparition des cellules du groupe antéro-interne de la corne antérieure, chromatolyse plus ou moins marquée des autres cellules, mais, dans ce cas, les lésions sont aussi accusées aux régions dorsale et lombaire qu'à la région cervicale.

Dans un cas de paralysie diphtérique observé chez un enfant, Rainy (1900) retrouve des lésions analogues : chromatolyse accentuée et vacuolisation des cellules radiculaires des cornes antérieures.

Étudiant le système nerveux central d'une jeune

fille morte d'une paralysie diphtérique généralisée, Bruns y observe (1900) des lésions semblables à celles décrites par Katz et Luce (1) : à l'examen macroscopique, toute la substance blanche de la moelle a pris une teinte noirâtre due à l'imprégnation, par l'osmium, de nombreuses gaines de myéline. Sur des coupes minces, on voit que les lésions frappent les *cordons* et les *fibres intra-médullaires des racines* ; elles sont surtout accusées là où il existe des fibres horizontales (commissure antérieure, entrecroisement des pyramides) ; elles atteignent aussi les fibres radiculaires de quelques nerfs crâniens (IX^{e}, X^{e}, XI^{e}, XII^{e} paires).

Quelle est la valeur exacte de ces lésions ? Sont-elles artificielles ou pathologiques ? Bruns admet l'une et l'autre de ces opinions : aux premières ressortissent les altérations des racines rachidiennes, aux secondes, les altérations des racines des nerfs crâniens et des fibres horizontales du névraxe.

Dans un des derniers travaux parus sur la question, Utchida (1902) se range à l'avis de Luce, et dénie à Katz le droit d'attribuer une valeur pathologique à toutes les modifications, cellulaires ou autres, observées sur les coupes traitées par le Marchi.

Utchida a examiné douze cas de diphtérie non compliquée de phénomènes paralytiques, — un cas de paralysie diphtérique généralisée, — et six cas quelconques, destinés à servir de termes de comparaison. La moelle, le phrénique, le vague, le plexus

(1) Tout le système nerveux central a été traité par le Marchi.

iliaque, ont été fixés au Marchi, la moelle débitée en coupes sériées.

Les *cellules ganglionnaires* de la moelle des malades morts de paralysie diphtérique sont habituellement remplies de petits points noirs, le noyau et le nucléole sont presque toujours visibles. Cependant, certaines d'entre elles, au niveau de la moelle dorsale, sont petites et troubles, et leur noyau peu apparent; d'autres sont absolument dépourvues de granulations; d'autres encore apparaissent petites, opaques, leurs limites sont irrégulières, leur noyau et leur nucléole peu nets : c'est là une simple lésion artificielle, due à la rétraction provoquée par le liquide fixateur. Utchida ne retrouve d'ailleurs ni le morcellement du protoplasma, ni les altérations des prolongements signalées par Katz.

Ces lésions cellulaires ne sont nullement caractéristiques de la paralysie diphtérique, car on peut les observer dans les moelles les plus normales. Il en est de même des *lésions de la substance blanche et des racines* : les amas intertubulaires de myéline décrits par Katz existent bien, mais ils ne sont pas propres à la paralysie diphtérique, puisque Utchida les a rencontrés à peu près dans tous les cas. En fait, ces amas sont d'origine traumatique et résultent des tiraillements que l'on fait subir pendant l'autopsie aux fibres nerveuses, et surtout aux fibres radiculaires : il est donc impossible de leur attribuer la moindre signification pathologique.

En somme, ni la présence de granulations grais-

seuses dans le protoplasma des cellules nerveuses, ni l'existence d'amas intertubulaires de myéline, ne peuvent, contrairement à l'avis de Katz, caractériser la paralysie diphtérique, puisque ces deux états s'observent dans la diphtérie sans paralysie et même en dehors de toute paralysie.

Examinant quelques cas de paralysie diphtérique terminée par la mort, Foulerton et Campbell Thomson (1903) trouvent, quatre fois sur sept, des lésions évidentes des *cellules radiculaires* : tuméfaction du protoplasma et état flou des contours; dans les trois autres cas, ils n'observent aucune altération.

De ces résultats, confirmés par quelques recherches expérimentales, les auteurs concluent que, dans les cas de paralysie diphtérique généralisée, la myélite est primitive et la névrite consécutive (1902).

Le dernier cas de paralysie diphtérique généralisée avec examen anatomique est dû à M. Clarke (sept. 1903). A l'autopsie d'une jeune femme ayant présenté des symptômes anormaux de paralysie diphtérique, Clarke constate des lésions multiples du système nerveux. Les grandes cellules radiculaires de la moelle, étudiées par le Nissl, sont globuleuses et tuméfiées, la plupart ont perdu leurs prolongements et présentent un degré variable de chromatolyse. Dans les plus malades, les corps chromatophiles ont presque complètement disparu, la membrane nucléaire est colorée, le noyau fait saillie à l'extérieur, le pigment est très abondant, le protoplasma contient des vacuoles. Ces lésions

s'observent surtout au niveau des renflements, et là, elles paraissent frapper de préférence les cellules du groupe externe de la corne antérieure, mais on peut aussi les retrouver, quoique moins intenses, dans les colonnes de Clarke.

Les *noyaux moteurs du bulbe* sont atteints de lésions analogues. Le Marchi décèle l'existence de fibres dégénérées dans le lacis fibrillaire des cornes antérieures : ces fibres dégénérées peuvent être suivies dans les racines antérieures et même dans les nerfs périphériques.

Sur les coupes de moelle traitées par le Van Gieson, il est facile de voir qu'il existe des *lésions vasculaires* assez marquées ; en un seul endroit, d'ailleurs très limité, se voit un amas de cellules embryonnaires.

Les lésions médullaires étant constantes et considérables, et les lésions névritiques leur correspondant exactement, Clarke conclut à la poliomyélite antérieure primitive et à la névrite consécutive.

II. — **Myélites expérimentales.** — Les lésions de myélite ont été obtenues expérimentalement par MM. Enriquez et Hallion (1894), Crocq (1895), Mouraview, Mouratow (1897), Ferré, Donaggio, Luisada et Pacchioni (1898), Woodhead (1899), Verger (1900).

Enriquez et Hallion injectent de la toxine diphtérique dans le tissu sous-cutané de trois chiens à la dose de 1/2 à 2 cc. par kilogramme d'animal (1). Les

(1) Ces animaux n'ont, à aucun moment, présenté de troubles paralytiques nets.

moelles des trois chiens ont été fixées au Müller, les coupes colorées au Weigert-Pal et au picrocarmin.

Les lésions médullaires observées dans ces cas sont tellement considérables qu'elles apparaissent à l'œil nu. Elles consistent essentiellement en une *vascularisation excessive de la substance grise, en foyers hémorragiques et en foyers de myélite.* Les foyers hémorragiques sont peu étendus, mais fort nombreux, ils siègent surtout au voisinage du canal de l'épendyme; allongés dans le sens transversal, ils détruisent et dissocient la substance grise. Les foyers de myélite, multiples, diversement localisés, sont tous orientés suivant un des rayons partant du centre de la moelle. Histologiquement, ces foyers sont caractérisés par une destruction localisée des tubes nerveux, par une prolifération névroglique très marquée et par la présence de corps granuleux à leur pourtour. Les capillaires sont fortement dilatés. Ces lésions, qui contrastent avec l'intégrité des gros vaisseaux et des méninges, n'ont pas, probablement en raison de leur courte durée, déterminé de dégénérescence appréciable des cordons, mais elles s'accompagnent de lésions banales de névrite au niveau des racines.

En 1896, puis en 1898, MM. Enriquez et Hallion signalent des lésions de poliomyélite antérieure chez deux singes injectés avec de la toxine, ayant présenté du tremblement, un état parétique et une diminution de volume manifeste dans les membres, surtout dans les membres inférieurs, et morts dix mois après l'injection; à l'autopsie, ces animaux présentaient des

lésions considérables de poliomyélite, occupant toute la hauteur des segments lombaire et sacré, beaucoup plus marquées dans les cornés antérieures que dans les postérieures et inégalement réparties dans les deux moitiés de la moelle et aux différents niveaux.

Crocq injecte également à des lapins des cultures de bacille diphtérique stérilisées par filtration sur porcelaine. Ces inoculations, pratiquées dans le tissu sous-cutané de la région dorsale, déterminent, au bout de quatre à cinq jours, des paralysies débutant par le membre postérieur, puis gagnant les membres antérieurs. Les moelles de ces animaux ont été mises six à huit semaines dans le Müller, journellement renouvelé, puis, sans lavage préalable, lavées à l'alcool à 70° pendant une semaine. Après inclusion à la paraffine, les coupes ont été colorées à l'hématoxyline de Pal, au picrocarmin, et surtout au carmin aluné.

Les lésions médullaires observées dans les cas de Crocq débutent, vers le troisième jour, par une tuméfaction des *cellules nerveuses* qui perdent leurs prolongements, se colorent mal et ne laissent plus que difficilement apercevoir leurs noyaux. Ces altérations aboutissent soit à la destruction du tissu nerveux, soit à l'atrophie des seules cellules avec prolifération névroglique et épendymaire ; elles respectent presque toujours la substance blanche. Dans son tiers inférieur, le *bulbe* présente des lésions analogues : tuméfaction des cellules nerveuses, disparition des noyaux et des prolongements, mais là, les lésions ne

progressent pas, peut-être même disparaissent-elles.

En somme, dans la plupart des cas, les altérations médullaires consistent en myélite subaiguë ; elles coïncident avec des lésions de névrite wallérienne des *racines antérieures* et des *nerfs périphériques*. Se fondant sur l'apparition tardive des lésions de névrite, qui ne surviennent que deux jours après les lésions de myélite, sur leur nature wallérienne et leur localisation aux nerfs dont les centres médullaires sont touchés, l'auteur conclut à l'existence, dans les paralysies diphtériques expérimentales, d'une myélite primitive avec névrite consécutive.

Mouratow et Mouraview (1897), et Woodhead (1898), arrivent d'une autre façon à la même conclusion.

Chez des cobayes injectés avec la toxine, mais n'ayant présenté pendant leur vie aucun symptôme de paralysie, Mouratow note l'intégrité absolue du système nerveux périphérique, tandis que le système nerveux central, étudié par la méthode de Nissl, décèle « une altération spécifique des cellules, notamment dans les cornes antérieures : gonflement, perte des granulations, chromatolyse périphérique, tendance à la vacuolisation ». Lorsqu'on laisse survivre les animaux, il survient, au bout d'un mois ou deux, des phénomènes paralytiques. A ce moment, il n'existe plus de lésions médullaires, mais uniquement des lésions névritiques. Mouratow admet donc que la myélite est primitive, qu'elle est insuffisante pour déterminer la disparition des cellu-

les atteintes, mais suffisante pour produire des lésions de névrite, lésions qui se traduisent cliniquement par des paralysies.

Mouratow injecte de la toxine dans le tissu sous-cutané ou dans le péritoine de cobayes qu'il sacrifie au bout de quelques jours, avant l'apparition de tout phénomène paralytique. Il constate alors (1) que le système nerveux périphérique est absolument intact, mais que les *cellules radiculaires* sont profondément altérées : les unes sont tuméfiées, homogénéisées, elles ont perdu leurs éléments chromatophiles ; leurs contours sont peu distincts et irréguliers ; les autres présentent de la chromatolyse périphérique ; d'autres encore ont leurs bords rongés, découpés, ou contiennent des vacuoles qui, d'abord toutes petites et isolées, confluent secondairement. Ces diverses lésions sont plus nettes au niveau des cornes antérieures que des cornes postérieures, — des régions inférieures de la moelle que des régions supérieures. Il existe aussi quelques vacuoles dans les *cellules pyramidales*, dans les *noyaux du bulbe* et dans les *cellules des ganglions*. Les *lésions vasculaires* sont constantes ; quant aux muscles, ils ne présentent pas de lésions importantes. Laisse-t-on survivre les animaux, ils font au bout d'un certain temps des paralysies et l'on n'observe plus alors, à leur autopsie, que des lésions de névrite. Il existe bien quelques cellules radiculaires en voie de dégénérescence vacuo-

(1) Le système nerveux central est fixé dans la formaline ; les coupes sont traitées par le Nissl ou l'hématoxyline de Böhmer.

laire ou en chromatolyse, mais la plupart ont des contours nets et des corps chromatophiles caractéristiques ; d'autres, par leurs grandes dimensions, leur affinité pour les substances colorantes et l'abondance de leurs granulations, rappellent les cellules en voie de régénération. En somme, les cellules de la moelle sont revenues presque complètement à l'état normal.

De ces faits, Mouraview, comme Mouratow, conclut qu'il y a myélite primitive et névrite consécutive et que la paralysie doit être mise sur le compte des altérations névritiques.

Woodhead (1898) arrive aux mêmes conclusions. La toxine diphtérique frappe primitivement les centres nerveux, mais les lésions qu'elle y détermine ne persistent pas : elles disparaissent rapidement, ne laissant après elles qu'une altération trophique des nerfs correspondants. Les lésions de névrite sont donc les seules qu'on observe à une phase un peu avancée de la paralysie.

Donaggio, Luisada et Pacchioni (1898) admettent également l'existence de lésions centrales, mais, pour eux, ces altérations portent plutôt sur les fibres que sur les cellules de la moelle.

Donaggio (1898) injecte tous les jours à des chiens de 1/4 à 1 cc. de toxine diphtérique, jusqu'à production des phénomènes nerveux : rigidité, ataxie, parésie et même paralysie vraie. A l'autopsie, il observe des altérations portant exclusivement sur certains faisceaux de la moelle, les seuls faisceaux pyrami-

daux dans 9 cas sur 22, les faisceaux pyramidaux et les cordons postérieurs dans la majorité des cas, les seuls cordons de Bürdach dans un cas. Ces lésions, que ne décèlent ni le Marchi, ni le Weigert-Pal, mais que mettent en évidence le carmin aluné de Mayer et l'hématoxyline de Mallory, consistent en gonflement du cylindraxe, en atrophie ou colorabilité en masse de la myéline. Les cellules correspondant aux faisceaux altérés sont normales après coloration par le Nissl. En somme, dit Donaggio, il ne s'agit pas d'une lésion profonde et destructive de la fibre, mais seulement d'une lésion facilement réparable, frappant surtout les cordons postérieurs, ce qui permet d'expliquer, avec les phénomènes ataxiques, la curabilité des paralysies diphtériques humaines.

Pour Luisada et Pacchioni, les lésions produites par l'application directe de la toxine sur les faisceaux de la moelle présentent le caractère des lésions primitives décrites par Vassale et Donaggio : elles frappent surtout les faisceaux pyramidaux et les cordons postérieurs, et, dans ces faisceaux, plutôt la myéline que les autres éléments : celle-ci perd ses rapports avec les autres éléments constituants de la fibre et se modifie profondément dans sa constitution chimique.

Au cours de ses ingénieuses expériences sur la toxine diphtérique, M. Ferré (1898) signale, à côté des lésions de névrite absolument caractéristiques, des lésions médullaires constantes : « la moelle est « atteinte de poliomyélite. On y trouve les vaisseaux

« dilatés, bourrés de globules. Il y a, en certains « points, des hémorragies. Les cellules sont dégé- « nérées aussi bien dans les cornes antérieures que « dans les cornes postérieures ». Dans un cas, après injection intra-veineuse de toxine, injection suivie de paraplégie, on trouva (1) dans les cornes antérieures de la région lombaire un grand nombre de cellules en chromatolyse, d'autres surcolorées, d'autres encore ratatinées, à prolongements rétractés, filiformes, étranglés. De la constatation de ces lésions, M. Ferré conclut que, dans l'intoxication produite par voie sanguine, les lésions de la moelle sont constamment primitives.

Verger (1900) injecte de la toxine diphtérique à deux lapins et à un jeune chat à raison de 1 cc. par kilog. d'animal. Le premier lapin meurt sans présenter de troubles paralytiques, le second est paralysé des quatre membres au bout de vingt-quatre heures, le chat au bout de quatre jours. Les différentes parties du névraxe de ces deux derniers animaux sont mises au Flemming deux jours, durcies aux alcools, incluses à la paraffine, et colorées à la thionine phéniquée.

Les lésions portent sur les grandes cellules des noyaux des quatre dernières paires crâniennes. Dans quelques-unes, les prolongements ont perdu leur netteté, les grains chromatophiles ont une forme irrégulière et ne sont plus ordonnés comme à l'état normal. Dans d'autres, plus nombreuses, le noyau

(1) La moelle fut fixée par le liquide de Flemming.

est refoulé à la périphérie, entouré d'une zone vivement et régulièrement colorée en bleu, tandis que le pourtour de la cellule et la base des prolongements sont beaucoup plus pâles. Il s'agit, en somme, dans ces cellules, de chromatolyse périnucléaire. Un certain nombre de cellules sont surcolorées et présentent un aspect granuleux, d'autres ont perdu leurs granulations chromatophiles, et présentent des contours diffus et des prolongements flous, leurs noyaux sont peu visibles.

Ces diverses altérations, qui coexistent dans un même noyau bulbaire, précèdent les lésions médullaires ; leurs variétés correspondent peut-être à une atteinte plus ou moins profonde de la cellule.

Bielchowsky et Nairkowski (1900) injectent à des animaux de la toxine stérilisée : de ces animaux, une partie meurt en quelques jours sans présenter de troubles nerveux appréciables, l'autre présente, au bout d'un temps variable, des phénomènes paralytiques évidents.

Dans le premier cas, il existe des lésions multiples du système nerveux central et particulièrement de la chromatolyse des cellules radiculaires ; quant au système nerveux périphérique, il ne présente que des altérations peu accusées ou même douteuses. Lorsqu'au contraire il y a eu paralysie, on note des lésions considérables de névrite, et des lésions légères de myélite : chromatolyse et situation excentrique du noyau, chromophilie de quelques cellules, — dilatations vasculaires, foyers hémorragiques petits et peu

nombreux. Les paralysies diphtériques paraissent donc relever d'une névrite parenchymateuse, et les altérations médullaires ne jouent qu'un rôle effacé dans leur développement.

D'expériences multiples, Rainy tire des conclusions tout opposées. Ayant déterminé chez des cobayes des paralysies par injections de cultures ou de toxine stérilisée, Rainy observe des lésions centrales et périphériques. Les premières portent surtout sur les cellules et consistent en vacuolisation du protoplasma, fonte des corps chromatophiles, colorabilité excessive de la cellule ; il s'y joint parfois des lésions vasculaires. Etant plus considérables et plus constantes que les lésions de névrite, elles doivent les précéder, et il convient sans doute, bien que la chose ne soit pas absolument démontrée, de subordonner celles-ci à celles-là.

Enfin Foulerton et Campbell Thomson retrouvent, dans quelques-uns de leurs cas expérimentaux, des lésions de poliomyélite antérieure analogues à celles qu'ils ont trouvées dans les paralysies diphtériques humaines : les grandes cellules radiculaires sont tuméfiées, leurs contours indistincts, leurs corps chromatophiles ont presque complètement disparu. Ces lésions cellulaires sont d'ailleurs loin d'être constantes.

Arrivé à la fin de ce long exposé, nous voudrions classer les cas précédents, non plus d'après l'ordre chronologique, mais d'après la nature des lésions observées ; après l'analyse, nous voudrions faire la synthèse.

I. — **Paralysies humaines.** I. — Les *lésions cellulaires* observées par les auteurs sont presque toujours identiques : dans la majorité des cas, il s'agit d'atrophie et de disparition de nombreuses cellules, de rupture de leurs prolongements, de fonte plus ou moins complète des éléments chromatiques avec invisibilité du noyau, etc. etc. Ces lésions qui, parfois, existent exclusivement, contribuent pour la plus grosse part à constituer la poliomyélite antérieure que l'on retrouve dans la plupart des cas (Abercrombie, Déjerine, Katz, Kidd, Meyer, Preisz, Quinquaud, Richon, Sharkey, Vulpian).

La poliomyélite est tantôt légère (Vulpian), tantôt subaiguë (Abercrombie, Kidd, Déjerine, Sharkey), tantôt même franchement aiguë (Quinquaud).

Les lésions cellulaires se localisent généralement aux cornes antérieures ; les cellules des cornes postérieures ne sont atteintes que dans les observations de Meyer et de Preisz.

2. — Aux lésions cellulaires s'associent souvent des *lésions névrogliques* (Déjerine, Kidd, Henschen, Preisz, Vulpian), consistant surtout en prolifération des noyaux, légère dans certains cas (Kidd), abondante dans d'autres (Henschen), et siégeant surtout au niveau des cornes antérieures et postérieures et de la substance gélatineuse de Rolando (Déjerine). MM. Déjerine, Preisz, Katz, notent de plus des lésions du *canal central* : prolifération épendymaire et périépendymaire, oblitération de ce canal, etc.

3. — Les *lésions des cordons* sont signalées par

Batten, Bikeles, Katz, Henschen, Preisz, Sano : elles siègent au niveau des cordons postérieurs (Bikeles, Henschen, Preisz, Sano) et latéraux (Bikeles, Luce) : elles frappent souvent les fibres radiculaires dans leur trajet médullaire (Bikeles, Katz, Batten, Bruns).

4. — Presque tous les auteurs concordent à décrire des *lésions vasculaires* plus ou moins accusées (Abercrombie, Arnheim, Déjerine, Katz, Kidd, Henschen, Luce, Preisz, Quinquaud, Schweitzer, Clarke). Ces lésions peuvent aller de la simple dilatation des vaisseaux de la substance grise (Déjerine) jusqu'aux hémorragies et aux thromboses (Schweitzer) ; elles témoignent des propriétés vaso-dilatatrices de la toxine diphtérique.

Quelle est la *topographie* de ces différentes lésions? La région cervicale est surtout atteinte dans les cas de Déjerine, Preisz, Richon, Vulpian, la région dorsale dans les cas d'Abercrombie, Bikeles, Kidd, la région lombaire dans les observations de Katz, Quinquaud, Sharkey. En somme, il n'y a pas de siège de prédilection pour les lésions médullaires : celles-ci peuvent frapper, suivant les circonstances, tel ou tel étage du névraxe.

II. — **Paralysies expérimentales.** — I° Dans la plupart des cas, on trouve des *lésions simultanées de névrite et de myélite,* (Crocq, Enriquez et Hallion, Ferré, Mouratow, Mouraview, Bielschowsky et Nairkowsky).

2° Les lésions médullaires observées portent : sur les *cornes antérieures*, y déterminant des modifications cellulaires analogues à celles que nous avons signalées chez l'homme (Ferré, Verger, Bielschowsy et Nairkowsky) ; — sur les *fibres des cordons* (Donaggio, Enriquez et Hallion, Luisada et Pacchioni), et alors elles atteignent surtout les faisceaux pyramidaux (Donaggio, Luisada et Pacchioni (1) ; sur la *névroglie*, (Enriquez et Hallion) ; — sur les *vaisseaux* (Ferré, Mouraview, Roux et Yersin, Bielschowsky et Nairkowsky). M.M. Enriquez et Hallion notent même l'existence de véritables foyers médullaires.

De ces résultats, les auteurs ont tiré les conclusions les plus opposées : pour les uns, les lésions de la paralysie diphtérique sont exclusivement centrales ; pour les autres, elles frappent à la fois la moelle et les nerfs périphériques.

La théorie des *seules lésions de myélite* n'a été soutenue que par Abercrombie, Kidd, Sharkey, Ferré : elle soulève de nombreuses objections. Au point de vue technique, on peut faire observer que, dans nombre de cas, les nerfs et les racines n'ont pas été examinés à fond (2) ; que, dans d'autres, on a considéré (Katz)

(1) Ces auteurs admettent une *dégénération primaire* de la fibre nerveuse, c'est-à-dire une dégénération qui n'est pas due à une lésion de la cellule d'origine, mais bien à une altération primitive de la fibre.

(2) C'est ainsi que, dans le cas d'Abercrombie, les nerfs n'ont pas été examinés. Dans le cas de M. Ferré, concernant un lapin devenu paraplégique à la suite d'injection intra-veineuse de toxine, les gros troncs nerveux (sciatique) ont été seuls étudiés, à l'exclusion des branches terminales, musculaires ou cutanées. Ces lacunes dans l'examen histologique ôtent peut-être un peu de leur valeur aux conclusions, d'ailleurs si intéressantes, de M. Ferré.

comme caractéristiques de la paralysie diphtérique des altérations dont la signification pathologique n'est nullement démontrée (Luce, Utchida). Au point de vue physiologique, il paraît difficile d'admettre qu'une lésion organique des cellules d'origine des nerfs moteurs ne détermine, du côté de ces nerfs, que de simples modifications fonctionnelles, des lésions *sine materia*.

Aussi la plupart des auteurs admettent-ils aujourd'hui la coexistence d'*altérations centrales et périphériques*, mais, tandis que certains *subordonnent les secondes aux premières*, d'autres estiment au contraire que *les lésions périphériques sont primitives et ne retentissent que secondairement sur le névraxe*. Nous ne faisons que signaler ici ces théories que nous étudierons plus en détail à la fin du chapitre suivant.

§ IV. — **Les lésions de Névrite.** — Sommaire.

I. — **Paralysies humaines.** — *Charcot et Vulpian* (1862) : névrite des nerfs palatins dans un cas de paralysie du voile. — *Lorain et Lépine* (1869), *Liouville* (1872), *Roger et Damaschino* : mêmes lésions. — *Leyden* (1872) : névrite migrante. — *Déjerine* (1878) : névrite dégénérative des racines antérieures, des nerfs moteurs et des filets nerveux intra-musculaires. — *Gombault* (1881) : névrite segmentaire. — *P. Meyer* (1881) : lésions parenchymateuses (dégénération wallérienne ; névrite segmentaire) et interstitielles des racines et des nerfs ; lésions spéciales de certains nerfs (nodosités). —

Gaucher (1881) : névrite segmentaire localisée aux racines antérieures. — *Mendel* (1886) : lésions névritiques variées ; lésions vasculaires. — *Pitres et Vaillard* (1886) : lésions multiples des nerfs et des racines : névrite dégénérative et névrite segmentaire spéciale. — *Krauss* (1888) : lésions vasculaires centrales ; dégénération secondaire des fibres de l'oculomoteur commun. — *Hochhaus* (1891) : névrite interstitielle. — *Arnheim* (1891) : lésions parenchymateuses et vasculaires. — *Sidney Martin* (1893) : névrite spéciale. — *Preisz* (1895) : lésions banales de névrite de la plupart des nerfs périphériques et des racines ; lésions spéciales (?) de certains nerfs. — *Sano* (1896) : névrite périaxile. — *Henschen* (1896) : névrite périaxile aboutissant, par places, à la dégénération wallérienne. — *Katz* (1897) : névrite dégénérative des racines et des nerfs. — *Batten* (1898) : névrite dégénérative des racines et des nerfs. — *Woodhead* (1898) : névrite segmentaire et dégénérative des racines et des nerfs. — *Thomas* (1898) : lésions parenchymateuses et interstitielles des nerfs périphériques, et, particulièrement, du pneumogastrique. — *Richon* (1899) : névrite segmentaire de nombreux nerfs. — *Vladimiroff* (1902) : lésions parenchymateuses des nerfs. — *Clarke* (1903) : névrite dégénérative des nerfs et des racines.

II. — **Paralysies expérimentales.** — *Martin* (1892) : lésions disséminées de névrite segmentaire. — *Stcherback* (1893) : lésions parenchymateuses et interstitielles des nerfs. — *Courmont, Doyon et Paviot*

(1895) : lésions parenchymateuses et interstitielles des nerfs. — *Crocq* (1895) : dégénération wallérienne des nerfs et des racines antérieures. — *Ferré* (1898) : lésions disséminées de névrite. — *Bielschowski et Nairkowski* (1900) : lésions disséminées de névrite.

I. — **Paralysies humaines.** — L'observation de Charcot et Vulpian (1862) est la première où soient signalées et scientifiquement décrites les lésions de névrite au cours de la paralysie diphtérique du voile. A l'autopsie d'une vieille femme atteinte de cancer de l'utérus et ayant contracté, quelques semaines avant sa mort, une angine diphtérique suivie de paralysie du voile, ces auteurs constatent que les *muscles du voile* paraissent, à l'œil nu, plus pâles qu'à l'état normal. L'examen microscopique de ces muscles montre que la plupart des fibres ont conservé leurs caractères ordinaires ; quelques-unes, cependant, sont remplies de fines granulations graisseuses. Les *nerfs musculaires* du voile présentent des altérations remarquables. Certains filets nerveux sont constitués par des tubes entièrement vides de matière médullaire ; de distance en distance, on voit, sous le névrilemme, des corps granuleux dont quelques-uns sont elliptiques, pourvus d'un noyau bien distinct, et dont d'autres sont plus allongés et semblent dépourvus de noyaux. Les filets nerveux altérés à ce degré sont rares ; la plupart ne sont que partiellement lésés (1) et sont constitués par tubes

(1) Il est possible que les filets nerveux, composés de tubes sains entre-

nerveux de deux sortes. Dans les uns, la matière médullaire est complètement intacte ; dans les autres, elle est devenue granuleuse. Ces tubes altérés ont conservé encore, jusqu'à un certain point, leur largeur, mais, au lieu de la substance médullaire normale, on y voit des granulations très fines, tantôt juxtaposées dans une assez grande longueur, tantôt formant des agglomérations peu étendues, simulant des corps granuleux. Outre ces granulations enfermées dans les gaines des tubes, il existe un semis de fines granulations graisseuses, soit dans l'intervalle des tubes, soit sous le névrilemme commun ; on voit quelquefois enfin, sous ce névrilemme, quelques corps granuleux tout à fait semblables à ceux que l'on trouve, par exemple, dans certains foyers de ramollissement cérébral.

La *muqueuse du voile* et les extrémités nerveuses qui s'y épanouissent n'offrent aucune altération.

Les lésions observées par Charcot et Vulpian sont retrouvées par Lorain et Lépine (1869), par Liouville (1872) qui, « sur un sujet mort asphyxié dans le cours d'une paralysie diphtérique, trouve les *nerfs phréniques* altérés à la façon des nerfs palatins de la malade de Charcot et Vulpian : le degré de l'altération était seulement un peu moins avancé », et par Roger et Damaschino, qui signalent, à côté de lésions musculaires, un état d'atrophie marquée des tubes nerveux : « cette atrophie tient à la disparition partielle

---

mêlés de tubes altérés, soient constitués par des tubes sensitifs (sains), et par des tubes moteurs (altérés) (Charcot et Vulpian).

de la myéline qui, en certains points, paraît granuleuse ; les cylindraxes ont conservé leur aspect normal ».

Se fondant surtout sur des raisonnements cliniques et expérimentaux, Leyden (1872) attribue les paralysies diphtériques à une *névritis migrans*. La paralysie n'est-elle pas presque toujours périphérique au début ; n'évolue-t-elle pas en gagnant les centres, par à-coup, sautant d'un nerf vers un nerf voisin ; ne comporte-t-elle pas dans certains cas, la participation évidente de la moelle, du sympathique et même du cerveau ? Aussi est-il satisfaisant pour l'esprit d'admettre l'hypothèse de névrite migrante partant des régions primitivement atteintes.

En 1878, M. Déjerine signale, dans ses cas, d'importantes lésions de radiculo-névrite (1) ; sur chaque dissociation de *racines antérieures* (2), on observe un certain nombre de tubes nerveux altérés de la façon la plus évidente : ces tubes présentent des lésions d'atrophie dégénérative à différentes périodes de son évolution. Parmi eux, les uns ont un aspect moniliforme dû à la fragmentation de la myéline en fines gouttelettes qui, réunies en certains points de la gaine de Schwann, la distendent à ce niveau ; sur ces tubes ainsi altérés, le cylindraxe a complètement disparu, les noyaux de la gaine sont beaucoup plus nombreux

(1). Voir le chapitre précédent.

(2). Les nerfs ont été examinés à l'état frais et après durcissement à l'acide chromique. Les racines ont été fixées à l'acide osmique à 1 %, puis dissociées et colorées au picrocarmin, à l'hématoxyline et à la purpurine.

qu'à l'état normal, au nombre de trois ou quatre, en série linéaire sur le même point de la gaine, et, entre les amas de myéline, on peut reconnaître l'existence d'une matière se colorant en jaune par le picrocarmin, matière qui se montre dans l'intérieur des nerfs lorsque, pour une cause quelconque, ils sont soustraits depuis quelque temps à l'influence de leurs centres trophiques et qui n'est, très probablement, que l'exagération de la matière protoplasmique qui existe dans les nerfs à l'état physiologique entre la gaine de Schwann et la myéline. Sur d'autres tubes moins malades, la myéline, déjà fragmentée en blocs arrondis, laisse voir dans son intérieur des fragments de cylindraxes ; sur d'autres tubes, enfin, les lésions sont encore moins avancées, et la fragmentation de la myéline commence seulement à apparaître. Le reste des tubes est absolument sain. Le tissu conjonctif intertubulaire présente également des traces d'irritation : les noyaux y sont plus nombreux qu'à l'état normal ; il contient un assez grand nombre de corps granuleux au voisinage des tubes altérés. La gaine lamelleuse des racines présente également des traces d'irritation, les noyaux y sont plus nombreux qu'à l'état normal. Les vaisseaux capillaires des racines présentent un fin pointillé granulo-graisseux de leurs parois. M. Déjerine retrouve ces lésions sur toutes les *racines antérieures*, — les racines postérieures et les ganglions étant intacts — sur les *gros troncs nerveux* (sciatique) et sur les *nerfs intra-musculaires* examinés.

Peu d'années après (1881), Gombault découvre la névrite segmentaire. Cherchant à déterminer la fréquence de cette forme histologique dans les paralysies qui accompagnent les maladies aiguës, il observe que, dans certains cas de paralysie diphtérique, on trouve des exemples évidents de névrite périaxile, qu'au contraire la névrite wallérienne y est assez rare. Aussi conclut-il que l'existence de la névrite segmentaire peut être considérée comme démontrée dans la paralysie diphtérique.

Et en effet, la même année, P. Meyer retrouve dans son cas, à côté de lésions interstitielles et de dégénérescence wallérienne des nerfs, des exemples incontestables de névrite périaxile. Cliniquement, il s'agissait d'une paralysie diphtérique caractérisée par son étendue, sa flaccidité, le peu d'importance des troubles de la sensibilité. La mort survint au bout de trois semaines. A l'examen microscopique (1), on observa des lésions considérables de radiculo-névrite et quelques légères lésions de myélite.

Les *nerfs moteurs* sont particulièrement atteints. Le *phrénique* présente, sur tout son trajet, des lésions de dégénération wallérienne aux différents stades. A côté de fibres où n'existe encore que la prolifération nucléo-protoplasmique de la gaine de Schwann, il en est d'autres complètement vides ; d'autres sont remplies de petites boules granuleuses disposées sui-

(1) Les nerfs ont été fixés par l'acide osmique, dissociés dans la glycérine et l'acétate de potasse, colorés au picro-carmin.

vant le grand axe du segment. Nombre de fibres ont, sur une certaine partie de leur parcours, perdu leur gaine myélinique, ne conservant qu'un cylindraxe et une gaine de Schwann très riche en noyaux. Quelques-unes paraissent en voie de régénération. Sur chaque préparation, on peut voir des fibres qui ne sont atteintes que sur une partie de leur trajet : ces fibres sont parfois si nombreuses que l'idée s'impose qu'il s'agit là d'un processus essentiellement disséminé ; cependant, lorsqu'on examine avec soin les dissociations, on se rend compte que les boules myéliniques, loin d'être disséminées, ont une tendance remarquable à former des foyers circonscrits dans l'épaisseur des nerfs malades.

Les *lésions connectives* consistent simplement en tuméfaction et transformation granulo-graisseuse des cellules ; elles ne diffèrent pas de celles que Ranvier a décrites dans la dégénération wallérienne. Sur les petites fibres nerveuses, on observe, de place en place, des *renflements fusiformes* de la gaine lamelleuse ; ces renflements, qui forment quelquefois de vrais nœuds dans lesquels les fibres nerveuses ne sont plus étroitement accolées, mais séparées en faisceaux plus petits, sont dus à une infiltration œdémateuse circonscrite du tissu connectif. En ces endroits, les éléments connectifs sont en voie de prolifération, les leucocytes affluent, les vaisseaux sont dilatés, sans que l'on note toutefois de thromboses, d'embolies, ou de lésions pariétales.

A l'intérieur de ces foyers, les fibres nerveuses

subissent une dégénérescence toute spéciale. Tantôt on ne voit plus qu'une série de boules granuleuses qui ont, de toute évidence, pris la place de la fibre, tantôt il n'y a plus qu'un tissu réticulé, pâle, formé par les gaines de Schwann vides. Les lésions ne restent pas exactement localisées à la nodosité, qu'elles dépassent dans les deux sens. Les *nerfs des muscles de l'abdomen*, et aussi *ceux des extrémités*, présentent, mais à un moindre degré que le phrénique, de semblables nodosités. Celles-ci n'existent ni dans les faisceaux très volumineux, ni dans les faisceaux tout petits, au niveau desquels on note simplement, entre les fibres nerveuses et la gaine de Henle de larges interstices occupés par des faisceaux connectifs et des éléments cellulaires variés : leucocytes, cellules conjonctives étoilées, cellules granuleuses, etc. Jusque dans les plus petits rameaux, les fibres sont dégénérées et remplacées par des boules granuleuses alignées : ces lésions ne frappent d'ailleurs pas également toutes les ramifications d'un même troncule.

Les *nerfs cutanés* sont, dans leur ensemble, beaucoup moins atteints que les nerfs musculaires.

Quant aux *nerfs crâniens*, les 3e, 6e, 7e, 9e paires sont très malades, les 5e, 11e et 12e sont relativement conservées.

Sur des *coupes transversales* (1), on remarque que

(1) Les nerfs qui ont servi aux coupes transversales ont été fixés par l'acide chromique et l'alcool, dissociés dans la glycérine et colorés au picrocarmin ou à l'hématoxyline.

le degré de dégénération des nerfs est en raison inverse de leur volume. Le périnèvre est intact, le tissu conjonctif intra-fasciculaire très développé, même dans les gros troncs. Quant aux fibres nerveuses elles-mêmes, les unes sont opaques, noires, avec une gaine myélinique divisée en stries concentriques, les autres sont homogènes et brillantes. Certaines se colorent fortement, ont une apparence granuleuse et possèdent deux noyaux : celles-ci sont certainement dégénérées, comme le montrent les coupes obliques. Il existe encore de petits faisceaux minces, très colorés, dont on ne peut dire s'ils sont constitués par des fibres de Remak. Ces diverses altérations frappent plus les nerfs crâniens que les nerfs rachidiens.

Les *racines rachidiennes,* fixées à l'acide osmique ou au Müller, présentent des lésions de névrite parenchymateuse, mais moins accusées. Ces lésions évoluent en plusieurs phases : dans une première, il y a prolifération du protoplasma et des noyaux de la gaine, sans altération du cylindraxe ; dans une seconde, le cylindraxe est partiellement détruit. Les cellules et le tissu connectif des *ganglions spinaux* ne présentent aucune altération, mais les fibres qui les traversent montrent des lésions de névrite parenchymateuse.

La *moelle* ne présente que de légères lésions (1).

Ce qui caractérise ce cas, c'est la coexistence de lésions périphériques et de lésions centrales, celles-ci

(1) V. le chapitre précédent.

purement parenchymateuses, celles-là, à la fois parenchymateuses (dégénération wallérienne, névrite segmentaire périaxile) et interstitielles, celles-ci, légères, celles-là, intenses.

Pour Meyer, on ne peut établir entre ces deux ordres de lésions aucun rapport de subordination : les unes et les autres relèvent de l'action simultanée du poison diphtérique sur le système nerveux. Quant aux nodosités trouvées sur les nerfs périphériques, elles ne s'observeraient que chez les malades atteints de diphtérie.

La même année, M. Gaucher étudie, dans un remarquable travail, les lésions des racines antérieures dans la paralysie diphtérique et décrit, à leur niveau, un processus pathologique se rapprochant singulièrement de celui de la névrite périaxile.

Des deux cas observés par M. Gaucher, le premier ne montra, à l'examen anatomique, aucune lésion importante ; dans le second, il s'agissait d'une paralysie généralisée datant de quinze jours, et terminée par une crise d'asphyxie. A l'autopsie, on ne constate aucune modification importante des *méninges*, du *bulbe* et de la *moelle*. Quant aux lésions microscopiques, elles frappent uniquement les *racines antérieures*, surtout à la région lombaire. Les tubes malades, volumineux ou grêles, sont tous vides de myéline. La plupart présentent une multiplication considérable des noyaux de la gaine de Schwann, mais le cylindraxe est partout continu et intact, même dans les tubes les plus malades. Le *tissu de soutène-*

ment, les *nerfs périphériques* et les *muscles* sont absolument normaux. En somme, il s'agit uniquement, dans ce cas, de lésions de radiculite antérieure, lésions n'allant pas jusqu'à la dégénération wallérienne.

L'observation de Mendel (1886) concerne un cas où les lésions de névrite ne sont ni seules, ni même prédominantes. Cliniquement, il s'agit, dans ce cas, d'une paralysie généralisée, compliquée de troubles cardiaques et d'albuminurie, et terminée par mort subite. Les lésions observées à l'examen anatomique consistent en lésions cérébrales d'ordre congestif et en altérations spéciales des nerfs, altérations surtout marquées au niveau des fibres de l'*oculo-moteur commun.* Sur une coupe de ce nerf, on constate qu'un grand nombre de gaines myéliniques se sont fortement colorées en rouge par le carmin, d'autres ne contiennent plus de cylindraxes. Les cylindraxes persistants présentent les plus grandes variations de volume. Entre les fibres, existent, de ci de là, des formations irrégulières, colorées en rouge par le carmin, et ne ressemblant ni à une gaine myélinique, ni à un cylindraxe. Les noyaux de l'endonèvre sont augmentés de volume et de nombre. Ces lésions, qui sont aussi nettes sur le trajet central que sur la partie périphérique du nerf, contrastent avec l'intégrité du noyau de l'oculo-moteur ; cependant, dans ce noyau, quelques cellules paraissent anormalement grandes et colorées. Les noyaux des autres nerfs crâniens sont intacts. En somme, les lésions obser-

vées ici sont doubles : *vasculaires* et *névritiques* : elles relèvent toutes deux, pour Mendel, d'une imprégnation simultanée des fibres nerveuses et des vaisseaux par le poison diphtérique.

La même année, MM. Pitres et Vaillard étudient un cas de paralysie diphtérique présentant des altérations très semblables, mais non identiques, à celles décrites par M. Gombault.

Le malade observé par ces auteurs était un tuberculeux qui, à la suite d'une diphtérie cutanée, présenta des signes de paralysie généralisée et mourut, plus de trois mois après le début de sa paralysie, d'hémoptysie foudroyante. A l'autopsie, on ne constate aucune altération des méninges ni des centres, sauf au niveau de la région lombaire, où la pie-mère présente, à la hauteur du sillon médian antérieur, quatre petites plaques du volume d'une lentille, consistantes, blanc-grisâtre, d'aspect cartilagineux, distantes les unes des autres de 1cm. environ.

Les seules lésions histologiques sont des lésions de névrite. La plupart des nerfs examinés (1) (radial, cubital, médian, etc.) présentent les lésions habituelles de la névrite dégénérative. La gaine de myéline est morcelée en blocs volumineux ou en boules inégales entre lesquelles s'insinuent des noyaux et un protoplasma granuleux ; le cylindraxe est sectionné. Ailleurs, la myéline a disparu en

(1) Les nerfs ont été fixés par l'acide osmique au 1/100e, puis colorés au picro-carmin.

grande partie, la fibre est atrophiée, réduite à la gaine de Schwann, que distendent, de loin en loin, des amas formés par des gouttelettes ou des grains noirs, et des noyaux. Ailleurs encore, la gaine de Schwann ne possède plus aucun vestige de myéline ; elle est affaissée ou contient une substance amorphe, homogène, dans laquelle sont enchâssés des noyaux ovoïdes ou arrondis. Les tubes ainsi atrophiés sont assez abondants pour constituer parfois des faisceaux entiers.

A côté de ces fibres, il en est d'autres où la lésion n'intéresse qu'une partie restreinte de la fibre, une partie d'un segment interannulaire, ou un ou deux de ces segments. Au-dessus comme au-dessous de la partie altérée, la fibre reprend ses caractères normaux.

Les portions altérées se présentent sous des aspects différents qui répondent à des degrés plus ou moins avancés du processus névritique. Au début, la périphérie de la gaine de myéline est seule atteinte, les couches les plus excentriques perdent leur homogénéité, deviennent plus claires, granuleuses, et se résolvent en une infinité de petits grains de couleur cendrée. La partie ainsi désorganisée constitue une sorte de manchon au centre duquel persiste un cordon de myéline intact. A un degré plus avancé, la gaine de myéline est intéressée dans toute son épaisseur. La gaine de Schwann apparaît distendue par un amas ininterrompu de grosses sphères remplies de granulations très fines, grisâtres, jaunâtres,

entre lesquelles existe une matière protoplasmique grenue et des noyaux. Il est impossible de distinguer dans les segments ainsi modifiés le moindre vestige du cylindraxe. Et cependant, aux deux extrémités de la portion lésée, la fibre reprend sa structure normale. Dans une troisième phase, les débris de myéline tendent à disparaître. Le tube, atrophié, présente une série de renflements où sont accumulées quelques sphères volumineuses, un peu de protoplasma et des noyaux plus ou moins nombreux. Entre ces renflements, la gaine est tantôt complètement vide, ratatinée, filiforme, tantôt occupée par une matière homogène de couleur ambrée, où se rencontrent des noyaux ovoïdes. Il est impossible de découvrir le cylindraxe.

Enfin, à un degré ultime, toute trace de myéline a disparu, la gaine de Schwann apparaît comme un tractus mince, incolore, ne contenant plus que des noyaux, ou remplie par une matière homogène et des noyaux. Le cylindraxe n'y est pas reconnaissable.

Dans d'autres fibres, la lésion est encore répartie par foyers intercalés entre des segments d'apparence normale, mais la myéline s'y détruit suivant les procédés propres à la dégénération wallérienne.

Le *tissu conjonctif du nerf* participe presque toujours, dans une certaine mesure, à l'altération de la fibre. Ses fibres sont légèrement tuméfiées ; il est, de plus, infiltré de leucocytes dont le protoplasma contient un grand nombre de grains colorés en noir par l'acide osmique.

Il existe aussi, de place en place, des processus de réparation. Certains tubes sont grêles, pâles, constitués par des segments très courts. Sur d'autres, où l'altération a évolué suivant le type segmentaire, on voit, au milieu de segments de diamètre uniforme et bien colorés en noir par l'acide osmique, une portion mince, claire, formée de myéline régulière, mais dont l'épaisseur égale à peine la moitié d'un tube normal : il s'agit évidemment de segments régénérés.

Ces lésions s'observent, comme nous l'avons dit, sur la plupart des *nerfs des membres ;* elles se retrouvent au niveau des *racines antérieures et postérieures, cervicales et lombaires.*

Dans les réflexions dont ils font suivre leurs cas, MM. Pitres et Vaillard insistent sur l'intégrité de la moelle, intégrité d'où découle la nature primitive, essentielle, des lésions névritiques. Ces lésions sont d'ailleurs doubles et consistent dans l'association constante de la névrite dégénérative banale avec une névrite segmentaire d'un genre particulier, ne justifiant en rien la dénomination de périaxile. Dans cette seconde forme de névrite, il est impossible de déceler le cylindraxe qui « disparaît dès le début sans que la vitalité des segments placés au-dessus et au-dessous de la lésion paraisse notoirement compromise ». Cette particularité, inexplicable au point de vue physiologique, semble affirmer l'individualité du segment interannulaire et distingue essentiellement la névrite décrite par MM. Pitres et Vaillard de la névrite segmentaire périaxile.

Les lésions observées par Krauss (1888) sont surtout des *lésions vasculaires centrales*. Toutefois, Krauss décrit un foyer hémorragique situé dans l'espace interpédonculaire, foyer entourant la racine de l'oculo-moteur dont les fibres sont en grande partie dégénérées.

L'observation de Hochhaus (1891) a surtout pour but de mettre en relief la *myosite interstitielle* dont sont atteints les muscles des malades atteints de paralysie diphtérique. Elle signale néanmoins, avec l'intégrité du système nerveux central, un *léger degré d'inflammation portant sur le tissu conjonctif des nerfs*.

Dans le cas étudié par Arnheim (1891), les lésions portent exclusivement sur les *nerfs* et sur les *racines*, le névraxe restant presque absolument normal. Sur des dissociations de nerfs fixés par l'acide osmique, Arnheim retrouve les lésions décrites par P. Meyer : sur des coupes colorées au Weigert ou au carmin, ces altérations sont moins évidentes, mais cependant incontestables et consistent surtout en disparition des fibres à myéline, avec intégrité du périnèvre et de l'endonèvre. Les vasa-vasorum sont congestionnés, il existe même, sur le trajet de certains nerfs périphériques, de nombreux petits foyers hémorragiques. Ces foyers ne s'observent qu'exceptionnellement au niveau de la moelle. Aussi Arnheim se range-t-il résolument à la théorie de la névrite.

Sidney Martin (1893) distingue trois stades dans l'évolution des lésions névritiques. Dans le premier,

certaines parties du nerf ne se colorent plus par l'acide osmique; dans le second, le cylindraxe se rompt et se colore en noir par l'osmium. A la dernière phase, la dégénération est semblable à celle de la névrite wallérienne, avec cette différence, cependant, que toutes les fibres d'un même nerf ne sont pas atteintes : quelques-unes sont même absolument normales. Les lésions portent presque exclusivement sur la fibre nerveuse elle-même; le tissu connectif du nerf ne présente qu'une légère prolifération.

L'important travail de Preisz (1895) concerne trois cas; le *premier* est relatif à un enfant qui, à la suite d'une angine diphtérique, présenta une paralysie du voile, puis une paralysie généralisée, compliquée de troubles respiratoires et qui mourut vers le cinquantième jour de sa maladie. A l'examen anatomique, Preisz découvrit des lésions névritiques étendues, des altérations radiculaires et même médullaires (1).

Les éléments nerveux du *vague droit* sont normaux, mais les noyaux de la gaine de Schwann sont visiblement augmentés de nombre. Certains petits faisceaux paraissent moins denses au Weigert; en ces endroits, les fibres nerveuses sont raréfiées et amincies; entre elles existent des éléments polygonaux nettement limités, brun jaune, dans lesquels on peut, par l'hématoxyline-éosine, déceler plusieurs noyaux : ce sont probablement des cellules de l'endonèvre en voie de prolifération.

(1) V. le chapitre Myélite.

Le *sciatique gauche* et le *récurrent droit* sont normaux. Parmi les *nerfs intra-musculaires,* ceux du grand droit, du biceps fémoral gauche, du grand pectoral droit et du sous-scapulaire droit, seuls examinés, montrent, à côté de faisceaux normaux, d'autres dont l'endonèvre est épaissi, et les fibres raréfiées.

Les altérations les plus remarquables s'observent au niveau du *plexus brachial droit* dont les coupes colorées présentent déjà, à l'œil nu, des cavités. Au microscope, on voit des *champs clairs*, de volume variable, le plus souvent circulaires et disposés en zones concentriques. Ces champs clairs, surtout nombreux à la périphérie des faisceaux nerveux, sont nettement limités par rapport aux fibres, et constitués, en majeure partie, par des fibres conjonctives et par quelques rares noyaux disposés concentriquement. Au centre, et quelquefois à la périphérie, ou même en dehors de ces champs, se trouvent des cellules petites ou grandes, constituées par un noyau qu'enveloppe une faible quantité de protoplasma : de ce dernier partent des travées fines et onduleuses qui partagent la cellule en un nombre variable de loges. Les réactifs colorants teintent fortement le noyau et le plasma, faiblement les travées. On peut voir aussi quelques cellules nucléées sans travées.

Ces formations que Preisz désigne sous le nom de *bourgeons nerveux*, sont souvent situées à la périphérie des faisceaux nerveux. On en trouve parfois

d'analogues, mais sans structure concentrique, à la face interne du périnèvre ou entre certains groupes de fibres, à l'endroit où il existe de fortes cloisons conjonctives séparant ces fibres des fibres voisines. Ces bourgeons-là sont, eux aussi, nettement limités, et ne contiennent rien qui puisse être pris pour des débris de substance nerveuse ; d'ailleurs, les nerfs sont normaux dans leur voisinage. De plus, sur beaucoup de faisceaux, il existe un épaississement considérable du périnèvre, dû à la prolifération de ses lames les plus internes.

Les *racines cervicales* sont normales ; cependant, dans certains petits faisceaux, il existe de petits groupes de fibres dont la gaine myélinique ne se colore plus et apparaît granuleuse, fragmentée sur les coupes longitudinales. Les *racines dorsales* sont partiellement normales, partiellement altérées : sur ces dernières, la gaine de myéline a disparu, le cylindraxe est repoussé à la périphérie de la gaine de Schwann par du plasma granuleux ; la coupe transversale de certaines racines montre l'existence de nombreux cylindraxes à nu dans la gaine de Schwann ; entre les gaines vides existent de nombreux noyaux cellulaires.

Une partie des *racines postérieures dorsales* montre les mêmes lésions, mais plus accentuées.

Le *deuxième cas* concerne un enfant de cinq ans qui, à la suite d'une angine diphtérique, présenta de la paralysie du voile et des extrémités et mourut avec des troubles cardio-respiratoires. A l'examen micros-

copique, on retrouve encore des lésions importantes du *plexus brachial gauche*. Dans certaines fibres de ce plexus, la gaine de myéline a complètement disparu, les noyaux de la gaine de Schwann sont augmentés de nombre ; en d'autres, les gaines sont dilatées ou désagrégées et ont pris, par le Weigert, une coloration grisâtre. Le *plexus brachial droit* présente des lésions analogues: on y observe aussi quelques bourgeons nerveux. Dans le *nerf long thoracique droit*, les petits faisceaux n'ont plus que quelques fibres normales, les plus gros présentent, entre le périnèvre et les tubes, des lacunes épaisses, constituées par du tissu conjonctif lâche.

Les lésions des deux *nerfs sciatiques* ressemblent à celles du plexus brachial gauche. Dans les *nerfs sciatiques poplités*, les fibres sont tantôt normales, tantôt altérées.

Les deux *nerfs vagues* présentent des altérations remarquables : sur une coupe traitée par le Weigert, les fibres noires, myéliniques, sont l'exception, la plupart des fibres sont colorées en jaune clair, les noyaux de l'endonèvre et de la gaine de Schwann sont en voie de prolifération. Les *récurrents* contiennent quelques fibres dépourvues de myéline ; le *phrénique droit* et le *sympathique cervical* sont normaux.

Dans les *nerfs intra-musculaires du long supinateur gauche*, il existe des faisceaux partiellement normaux, partiellement altérés. Entre le périnèvre et les fibres s'observent des foyers larges ou étroits,

constitués par du tissu connectif lâche, sans fibres nerveuses, contenant de petites cellules vésiculeuses.

Les *racines* sont très altérées : à côté de faisceaux normaux, on peut en voir d'autres qui, par le Weigert, ne montrent que peu de gaines myéliniques ; celles-ci sont désagrégées, et ne se colorent presque plus ; sur des coupes longitudinales, on constate l'augmentation des noyaux de la gaine de Schwann. Le maximum des lésions s'observe au niveau des *racines postérieures lombaires* qui contiennent des foyers de dimensions variables, finement granuleux, et renfermant, par endroits, des restes de gaines myéliniques. *Ces lésions sont plus marquées à gauche qu'à droite et coïncident avec des altérations du cordon de Goll siégeant du même côté.*

Dans le *troisième cas*, il s'agit d'une fillette de quatre ans qui eut une diphtérie grave avec paralysie du voile : la mort survint en sept jours. A l'autopsie, on constate que, dans les deux *nerfs vagues*, il existe un grand nombre de fibres dont la gaine myélinique est variqueuse, granuleuse ou atrophiée ; la gaine de Schwann contient de nombreux noyaux en voie de prolifération. Les *glosso-pharyngiens* et les *phréniques* présentent des lésions analogues. Quant aux *nerfs intramusculaires du voile et du pharynx*, ils sont tous plus ou moins dégénérés et présentent des lésions analogues à celles précédemment décrites.

Comme dans l'observation de Meyer, nous retrouvons ici la coexistence de lésions centrales et de

lésions périphériques. Si l'on remarque que celles-ci frappent non seulement les nerfs, mais encore les racines, et particulièrement les racines postérieures, que celles-là atteignent surtout les cordons postérieurs, on comprendra que Preisz puisse invoquer l'existence, dans certaines paralysies diphtériques, de *dégénérations ascendantes*, de lésions remontant du système nerveux périphérique vers le système nerveux central. Quant aux bourgeons nerveux, l'auteur fait quelques réserves sur leur signification pathologique puisqu'on peut les retrouver à l'état normal.

Dans le cas de Sano (1896), les altérations névritiques sont prédominantes. Le *nerf crural*, par exemple, contient un grand nombre de fibres dont le cylindraxe a disparu par places ou est remplacé par de fines granulations, d'autres dont le cylindraxe est tuméfié ou aminci. Sur les tubes malades, la myéline a presque complètement disparu, mais il existe d'autres tubes absolument sains, au moins sur la plus grande partie de leur trajet. L'endonèvre est en voie de prolifération.

En somme, il s'agit ici de névrite primitivement périaxile. Cette névrite s'accompagne de quelques lésions de la moelle et des muscles ; mais celles-ci sont secondaires et de peu d'importance, et, pour Sano, la lésion primitive, c'est la névrite.

Henschen (1896) observe un cas où, à des lésions exceptionnelles de myélite, sclérose disséminée aiguë, s'associent des lésions de névrite, surtout accusées au niveau des membres inférieurs où elles frappent

les différents troncs nerveux sur une étendue parfois considérable.

En employant uniquement la méthode de Marchi, Katz (1897) observe des lésions des *racines* et des *nerfs périphériques*. Ces lésions sont identiques à celles qui frappent les fibres de la substance blanche de la moelle : ce sont des lésions d'ordre dégénératif.

Batten (1898) signale de très graves lésions de névrite associées à de légères lésions de la moelle. Dans les *nerfs périphériques* (1), que l'on examine des gros troncs ou des branches fines, les fibres nerveuses sont tuméfiées, la myéline contient de fines granulations, parfois fusionnées, ou semble divisée en masses ovales volumineuses renfermant les granulations précédentes. En somme, les nerfs présentent de la *dégénération wallérienne typique*, moins accusée que celle qu'on observe quatorze jours après section d'un nerf, plus accusée que celle qui existe sept jours après. Les *racines antérieures et postérieures* offrent, elles aussi, des lésions évidentes de névrite wallérienne. Les cellules des *ganglions* sont normales, mais leurs fibres afférentes présentent la même dégénération que les racines.

La même année, Woodhead admet l'existence, dans les paralysies diphtériques, de la névrite segmentaire décrite par Meyer et S. Martin, mais pense que, chez l'homme, c'est surtout la dégénération

(1) Des différents nerfs (nerfs crâniens, phrénique, racines, etc.) les uns ont été fixés au Müller, mis dans le Marchi, lavés à l'eau et inclus dans la celloïdine, les autres ont été colorés au Weigert-Pal.

wallérienne que l'on observe ; Thomas signale, dans ses cas, d'importantes *lésions parenchymateuses et interstitielles des nerfs périphériques* (1) : les premières paraissent débuter par la myéline et peuvent ultérieurement atteindre le cylindraxe, les secondes sont surtout d'ordre circulatoire et consistent en congestions et hémorragies diverses. Le *pneumogastrique* montre, dans presque tous les cas, des lésions dégénératives très marquées. Les mêmes lésions : névrite dégénérative, hémorragies, etc., s'observent au niveau de la *moelle*, où elles frappent surtout les *cordons postérieurs*.

Dans les trois observations de M. Richon (1899), il existe, en plus des lésions de myélite signalées plus haut, des altérations importantes des nerfs périphériques et des racines (2).

Dans le *premier cas*, les lésions portent surtout sur les *pneumogastriques* dont elles frappent la majorité des tubes. Ceux-ci sont variqueux, moniliformes ; quelques segments sont irrégulièrement dilatés et contiennent, dans leurs renflements, des boules myéliniques de toutes dimensions. Dans toute l'étendue des tubes, la myéline a subi cette transformation en boules volumineuses. Ces parties renflées sont séparées par des segments de tubes vides et atrophiés.

(1) Les nerfs ont été tantôt traités par le Marchi, tantôt colorés par l'hématoxyline ou le bleu de méthylène.

(2) Les nerfs ont été dissociés après fixation dans l'acide osmique à 1 %, ou examinés sur des coupes transversales et longitudinales après fixation dans le Flemming, inclusion dans la paraffine, coloration par la thionine-éosine, le picrocarmin, le carmin hématoxylique.

Le cylindraxe est généralement conservé, il n'y a pas de lésions interstitielles. Le *phrénique* et les *collatéraux des orteils* présentent des altérations analogues, mais moins accentuées.

Les *racines antérieures et postérieures* sont atteintes ; les tubes contiennent des gouttelettes de myéline de diverses grandeurs ; le calibre des tubes est peu déformé.

Dans le *second cas*, les lésions du *pneumogastrique* sont moins accentuées. Les tubes sont irréguliers, la myéline est totalement fragmentée en boules irrégulières ; on remarque une certaine quantité de tubes grêles. Le *nerf pédieux* présente un grand nombre de tubes moniliformes, variqueux, dont les parties renflées contiennent la myéline fragmentée; le cylindraxe paraît normal. Même aspect au niveau du *phrénique*.

Dans le *troisième cas*, le *pneumogastrique* montre des lésions surtout visibles sur des coupes longitudinales et semblant limitées à la transformation de la myéline en boules. Le cylindraxe est intact, il n'y a pas de lésions interstitielles. Les tubes du *nerf pédieux* ont un aspect variqueux : la myéline y est en boules ou, plus rarement, à l'état de fine poussière noire.

A l'autopsie de plusieurs enfants morts de paralysie diphtérique, Vladimiroff (1902) constate que les lésions périphériques sont beaucoup plus marquées que les lésions centrales : elles commencent, dès le troisième jour, par une transformation granuleuse de la myéline qui ne tarde pas à se segmenter. Au bout de deux à

trois semaines, les nerfs périphériques présentent des altérations parenchymateuses très accusées.

Dans le cas de M. Clarke (1903), il existe d'évidentes *lésions dégénératives des racines antérieures et des nerfs moteurs*, d'une part, des *racines postérieures*, de l'autre : celles-ci se continuent dans le cordon de Goll ; celles-là correspondent exactement aux lésions de poliomyélite dont elles ne sont que la conséquence.

II. — **Paralysies expérimentales**. — Les premières recherches expérimentales remontent à Martin (1891-92). Cet auteur injecte dans les veines d'un certain nombre de lapins une albumose obtenue avec la rate et le sang d'un individu mort de diphtérie. A l'autopsie de ces animaux, morts après avoir présenté des troubles paralytiques évidents, il constate des lésions importantes de névrite. Les *nerfs moteurs* (1), surtout, ont leur gaine de myéline tuméfiée ; dans certains, même, la myéline se fragmente et disparaît. Les cylindraxes sont habituellement intacts, même dans les fibres où la myéline est le plus malade. Il n'existe aucune *lésion interstitielle*. Les *nerfs sensitifs* présentent des altérations analogues mais moins marquées ; sur les filets du *sympathique*, les lésions sont disséminées. Les *racines* ne sont dégénérées que dans un cas. Le *système nerveux central*, étudié par les méthodes de Pal et de Marchi, paraît absolument normal. En somme, dans ces cas

(1) Les nerfs ont été fixés par l'acide osmique, et colorés par le carmin.

expérimentaux, il s'agit uniquement de *névrite segmentaire périaxile.*

En 1893, Stcherback insiste sur la constance des altérations des nerfs (1), altérations qui frappent surtout les nerfs intra-musculaires et sont à la fois *parenchymateuses* (tuméfaction du cylindraxe, prolifération des noyaux de la gaine de Schwann), et *interstitielles* (prolifération du tissu conjonctif des nerfs, dilatations vasculaires, hémorragies interstitielles). Ces deux variétés de lésions évoluent simultanément, mais indépendamment l'une de l'autre ; elles suffisent, à elles seules, à expliquer la plupart des paralysies diphtériques expérimentales.

En 1898, MM. Courmont, Doyon et Paviot (2) notent, chez des grenouilles paralysées expérimentalement, des lésions incontestables de névrite périphérique : tous les tubes de certains plexus sont altérés, la myéline y est fragmentée, granuleuse, réduite en gouttelettes plus ou moins fines. De nombreuses gaines de Schwann sont vides, irrégulières, moniliformes. Il s'agit donc, dans ces cas, de *névrite parenchymateuse typique,* névrite d'autant plus intéressante que la moelle et les muscles sont absolument normaux. En 1896, ces auteurs retrouvent les mêmes résultats

(1) Les nerfs, fixés par l'acide osmique à 1/150, ont été dissociés ; pour colorer le cylindraxe et la gaine de Schwann, on les a dissociés dans une solution de chlorure de sodium à 1/2 °/₀, puis traités par le picrocarmin. Les coupes transversales de la moelle et des nerfs, durcis par le bichromate, ont été colorées au carmin, à l'hématoxyline-éosine, au Pal.

(2) Les nerfs ont été fixés 48 h. dans une solution d'acide osmique au 1/500e, ou durcis au Müller, coupés et colorés au picrocarmin.

sur des chiens et des chevaux intoxiqués, avec, dans certains cas, des lésions de *névrite interstitielle*. Ils concluent donc, comme Stcherback, que la paralysie diphtérique relève surtout d'une névrite.

A peu près à la même époque, M. Crocq signale, à côté des lésions médullaires, des altérations névritiques portant exclusivement sur les *nerfs rachidiens* et les *racines rachidiennes* et débutant vers le cinquième jour. Ces lésions (1) commencent par l'irrégularité des contours de la fibre, la segmentation de la gaine de myéline, la multiplication des noyaux, l'augmentation de volume du protoplasma de la gaine de Schwann. Puis la myéline se rassemble en blocs arrondis, les cylindraxes se segmentent, le protoplasma devient de plus en plus abondant ; la myéline se réduit en gouttelettes, se résorbe, et les fibres se trouvent réduites à une gaine ne contenant plus que de nombreux noyaux. En somme, *ces lésions ressemblent beaucoup à celles observées dans la dégénération wallérienne*, et s'observent également, à un degré très marqué, au niveau des *racines antérieures*.

Les animaux expérimentés par Mouraview (1897) passent, comme nous l'avons vu, par deux phases : une première, où il n'existe que des lésions de myélite sans aucun phénomène paralytique, une seconde où la névrite seule existe et où l'on constate des para-

(1) Les racines et les nerfs ont été fixés 48 h. dans une solution d'acide osmique au 1/500e, ou durcis au Müller, coupés et colorés au picrocarmin.

lysies. Les *nerfs* (1) présentent, à cette phase, les altérations suivantes ; dans certaines fibres, la névrite est très avancée, il y a dissolution de la plus grande partie de la myéline. Dans d'autres, les lésions débutent : les contours de la fibre sont irréguliers, moniliformes, la myéline est fragmentée. Ces lésions portent surtout sur les *nerfs des extrémités*. Parfois, il existe quelques phénomènes de régénération. Les *racines*, examinées par le Marchi, montrent des lésions légères, disséminées. En les traitant par la méthode de la formaline-bleu de méthylène, on constate qu'elles contiennent de nombreux corps granuleux. Dans un cas, les cellules des *ganglions* sont très altérées, le *cordon de Goll* dégénéré. Mouratow (1897) confirme les résultats de Mouraview.

A l'autopsie de volailles rendues paralytiques par injection de toxine aviaire, M. Ferré (1898) signale des lésions de névrite absolument caractéristiques, le nombre des filets malades dans un tronc variant d'ailleurs suivant les cas.

Comme Mouratow et Mouraview, Bielschowski et Nairkowski attribuent la paralysie diphtérique à une névrite (1900). Chez tous les animaux ayant, après injection de toxine, présenté des phénomènes paralytiques, ces auteurs retrouvent, en effet, des lésions des nerfs périphériques : dégénération de nombreuses gaines myéliniques, surtout nette par le Marchi, absence de colorabilité de certaines gaines après le

(1) Les nerfs ont été fixés à l'acide osmique, dissociés dans la glycérine, colorés à l'hématoxyline ou au Van Gieson.

Weigert-Pal, tuméfaction du cylindraxe. Chez les animaux n'ayant pas présenté de troubles paralytiques, les nerfs paraissent à peu près intacts.

***

Il ne nous reste plus qu'à classer, d'après les lésions, les observations précédentes. Mais, auparavant, nous devons faire remarquer que les lésions périphériques sont loin de posséder la simplicité des lésions centrales et que certaines des descriptions qui leur ont été consacrées ne laissent pas de présenter quelques obscurités.

I. — **Paralysies humaines**. — 1° La *névrite wallérienne des racines et des nerfs* est la lésion la plus fréquemment notée, que cette névrite soit primitive ou qu'elle soit l'aboutissant d'autres variétés de névrite (Déjerine, Meyer, Mendel, Pitres et Vaillard, Krauss, Batten, S. Martin). Ce dernier auteur signale, entre la dégénération observée par lui et la dégénération wallérienne, cette différence que, dans son cas, toutes les fibres d'un même nerf ne sont pas atteintes. Cette différence n'a peut-être pas toute la valeur que lui attribue S. Martin, car il est rare que dans les névrites toxiques ou infectieuses, toutes les fibres soient lésées comme lors de la section d'un nerf.

2° La *névrite segmentaire périaxile* est signalée au niveau des nerfs par Gombault, Meyer, Arnheim, Sano, Katz, Richon, au niveau des racines antérieures par Gaucher.

Est-ce de névrite périaxile qu'il s'agit dans les cas de Charcot et Vulpian, Lorain et Lépine, Liouville, Roger et Damaschino ? La réponse n'est pas facile à donner puisque, dans l'observation princeps, l'état du cylindraxe n'est pas indiqué. Charcot et Vulpian insistent bien sur la présence, dans certains tubes, de granulations très fines qui semblent caractériser une névrite segmentaire. Mais, d'autre part, ils signalent l'existence de tubes entièrement vides de myéline. Il est donc difficile de se prononcer avec exactitude (1) : peut-être s'agissait-il, dans ces cas, de névrite segmentaire aboutissant, par places, à la dégénération wallérienne. Roger et Damaschino ne font-ils pas observer que, dans leurs cas, les cylindraxes sont normaux ?

3° L'observation de MM. Pitres et Vaillard concerne une variété de névrite segmentaire des plus curieuses. La fibre malade n'est lésée que dans quelques-uns de ses segments ; chaque segment atteint présente une désintégration spéciale de la gaine de myéline qui se divise en sphères volumineuses remplies de fines granulations. Le cylindraxe est absolument impossible à déceler sur toute l'étendue du segment malade et cependant, aux deux extrémités de ce segment, la fibre reprend sa structure normale. Ainsi, cette lésion

(1) Pour M. Déjerine (*loco citato*, page 108), ces altérations sont analogues à celles que l'on observe dans le bout périphérique d'un nerf sectionné. Le cas de Charcot et Vulpian ressortirait donc à la névrite wallérienne. Mais il ne faut pas oublier que cette conclusion de M. Déjerine date d'une époque à laquelle la névrite segmentaire périaxile n'était pas encore connue.

se rapproche de la névrite segmentaire périaxile par l'atteinte de quelques segments d'une fibre ; elle s'éloigne de la dégénération wallérienne par l'absence de dégénération de la partie sous-jacente de la fibre, malgré la disparition du cylindraxe. Pour expliquer ce fait singulier, MM. Pitres et Vaillard admettent que le segment interannulaire jouit d'une autonomie anatomique et physiologique, hypothèse en contradiction avec la majorité des faits actuellement connus.

4° Les *lésions vasculaires* et *interstitielles* sont décrites par la plupart des auteurs (Déjerine, Meyer, Mendel, Pitres et Vaillard, Hochhaus, Arnheim, Sidney Martin, Preisz, Sano) : elles consistent en prolifération du tissu interfasciculaire et des gaines lamelleuses et en dilatations vasculaires qu'accompagnent quelquefois de véritables hémorragies (Arnheim.)

5° Les *lésions des racines* sont généralement de même ordre que les lésions des nerfs périphériques. Les *ganglions* sont normaux dans les cas de M. Déjerine ; dans ceux de Batten et de Meyer, les fibres qui les traversent sont dégénérées, les éléments cellulaires et connectifs restant normaux.

6° L'*atrophie des tubes nerveux*, des *racines* et des *nerfs* se retrouve dans un certain nombre de cas : Roger et Damaschino l'attribuent à la disparition partielle de la myéline ; Pitres et Vaillard à un processus de réparation dans certains cas, à un processus de dégénération dans d'autres.

7° La *topographie des lésions* est des plus variées.

Dans certaines observations, l'ensemble du système nerveux périphérique moteur est pris : racines antérieures, plexus, gros troncs nerveux, nerfs intra-musculaires (Déjerine, Preisz). Dans d'autres, les lésions frappent aussi les nerfs cutanés, mais plus légèrement (Meyer), ou les nerfs crâniens (Meyer, Preisz). Les lésions radiculaires frappent tantôt les racines antérieures (Déjerine, Gaucher), tantôt les racines antérieures et postérieures (Meyer, Pitres et Vaillard, Preisz, Katz, Batten, Richon).

II. — **Paralysies expérimentales.** — 1° Du côté des *nerfs,* Martin et Stcherback, signalent de la *névrite segmentaire périaxile ;* Crocq, Mouraview, Ferré, de la *névrite wallérienne*; Bielschowski et Nairkowski, l'une et l'autre variété de névrite. — Les *lésions interstitielles* sont notées par Stcherback et Courmont : elles manquent dans les cas de Sidney Martin.

2° Du côté des *racines,* Enriquez et Hallion, Crocq, décrivent des lésions de dégénération wallérienne ; seul, Mouraview observe des altérations marquées des cellules des *ganglions spinaux.*

3° Quelle que soit leur nature, ces lésions sont essentiellement variables dans leur *topographie :* elles peuvent frapper les nerfs périphériques, et surtout les nerfs des extrémités (Mouraview), les filets du sympathique, les racines. Ces différentes lésions sont souvent simultanées comme dans le cas de Martin.

***

Qu'il s'agisse de paralysies humaines ou de paralysies expérimentales, les lésions de névrite peuvent exister seules ou s'accompagner de lésions centrales. Dans le premier cas, la paralysie ne peut être attribuée qu'à une altération périphérique ; dans le second, la question est beaucoup plus complexe, et diverses interprétations peuvent être envisagées.

Les partisans de la *théorie de la seule névrite* s'appuient sur les résultats histologiques d'Arnheim, Batten, Gaucher, Gombault, Pitres et Vaillard, Sano, Courmont, Doyon et Paviot, Martin, et sur les considérations invoquées par Stcherback. Stcherback remarque que, dans les paralysies diphtériques, les lésions médullaires sont souvent très peu prononcées, et qu'elles ne correspondent, ni par leur intensité, ni par leur étendue, à la localisation très spéciale de la paralysie ; que les lésions musculaires, très variables, ne suffisent jamais à expliquer les troubles observés pendant la vie ; qu'au contraire, les lésions de névrite sont absolument constantes et affectent les plus étroits rapports avec les phénomènes paralytiques observés : la paralysie diphtérique reconnaît donc, au moins dans les cas expérimentaux, une origine périphérique.

Cette théorie ne laisse pas de soulever quelques objections. Aux arguments de Stcherback, on a pu opposer d'autres arguments, empruntés, eux aussi, à l'expérimentation, et aboutissant à des conclusions

toutes différentes; certains caractères des paralysies diphtériques expérimentales semblent indiquer, en effet, la participation des centres nerveux, alors même que ces centres n'offrent aucune altération appréciable (Enriquez et Hallion); on connaît aujourd'hui des cas où l'examen le plus minutieux du système nerveux périphérique (1) est resté absolument négatif (Babinski); on peut enfin faire remarquer que les cas où les lésions n'atteignent que le système nerveux périphérique sont l'exception, et, que, le plus souvent, aux lésions périphériques, s'associent des lésions centrales. (Clarke, Déjerine, Foulerton et C. Thomson, Katz, Henschen, Meyer, Preisz, Richon, Bielschowski et Nairkowski, Enriquez et Hallion, Ferré, Mouratow et Mouraview, Rainy, etc.).

Aussi, *la plupart des auteurs admettent-ils aujourd'hui la coexistence d'altérations médullaires et névritiques*. Mais quelles relations convient-il d'établir entre ces deux ordres de lésions ?

A cet égard, il n'y a que trois hypothèses possibles : a) *les unes et les autres sont simultanées et indépendantes;* b) *les lésions centrales sont primitives et les périphériques secondaires;* c) *les lésions centrales ne sont que la conséquence de lésions périphériques;* la première de ces hypothèses a surtout été soutenue par Meyer; la seconde a été adoptée par la majorité des auteurs : elle s'appuie sur des raisons qui diffè-

(1) M. Babinski a fixé les troncs et les rameaux nerveux dans l'acide osmique et fait des injections intra-musculaires de cet acide; il a pu suivre ainsi les filets nerveux dans tout leur trajet.

rent quelque peu, suivant qu'il s'agit de paralysies humaines ou de paralysies expérimentales.

Paralysies humaines. — La théorie de la polio-myélite antérieure a été soutenue avec beaucoup de force par M. Déjerine : cet auteur fait remarquer que, dans son cas, les altérations des racines antérieures, étant absolument semblables à celles que l'on constate dans le bout périphérique d'un nerf sectionné ou à celles qui se produisent dans les racines toutes les fois que les cellules radiculaires sont altérées, ne peuvent être que secondaires, et qu'il « faut en chercher la cause première soit dans les méninges et les gaines des racines, soit dans la substance grise de la moelle ».

Elles ne peuvent être rattachées ni à une altération méningée, puisque les enveloppes de la moelle sont normales ; ni à des lésions périphériques, car « il n'y aurait pas de raison pour ne pas accorder une origine périphérique à la myélite en général ; or, jusqu'ici, c'est toujours le contraire qu'on a observé ». Il faut donc, de toute nécessité, leur attribuer une origine centrale. Les lésions médullaires, qui sont celles de la myélite légère, à la fois parenchymateuse et interstitielle, déterminent dans les racines antérieures une atrophie inflammatoire des tubes nerveux correspondant aux cellules altérées ; cette névrite se montre jusqu'à l'extrémité des nerfs émanés des racines antérieures.

A l'appui de cette théorie, certains auteurs ont encore invoqué des arguments d'ordre clinique. De l'étude des paralysies oculaires post-diphtériques,

M. Rivault conclut que, dans la diphtérie, la paralysie du muscle ciliaire n'est pas due à une lésion du muscle, la toxine diphtérique ne déterminant pas d'altérations musculaires primitives ; qu'elle n'est pas liée à une lésion du nerf excito-moteur, puisque le sphincter de l'iris, qui reçoit son innervation par les mêmes nerfs ciliaires, issus du même ganglion ophtalmique, n'est nullement paralysé. La toxine ne paraît donc intéresser, dans la paralysie de l'accommodation, que le centre bulbaire de cette fonction.

Paralysies expérimentales. — Comme pour les paralysies humaines, la plupart des auteurs subordonnent les lésions périphériques aux lésions centrales. La névrite n'apparaît-elle pas beaucoup plus tard quela myélite ?Ne luicorrespond-elle pas exactement comme intensité et comme siège ?(Crocq). De plus, si, avec Mouraviewet Mouratow, on n'injecte aux animaux que des doses très faibles de toxine, de façon à permettre une survie prolongée, on remarque que, dans une première phase, il n'existe que des lésions de myélite, mais sans paralysies ; dans une seconde phase, les lésions de myélite ont disparu : il n'y a plus que des lésions de névrite, cette phase névritique coïncidant avec l'apparition des paralysies. On peut donc, dans les paralysies expérimentales, subordonner la névrite à la myélite : « La névrite relève d'altérations cellulaires qui n'ont pas été suffisantes pour faire périr la cellule radiculaire, mais ont été assez fortes pour atteindre la régularité des fonctions

vitales de son prolongement, c'est-à-dire de la fibre nerveuse » (Mouratow).

La théorie qui *subordonne les lésions centrales aux lésions périphériques* a été soutenue par Preisz et par Luisada et Pacchioni. Se fondant sur la coexistence de radiculite postérieure et de lésions des cordons postérieurs, Preisz admet nettement la possibilité, dans les paralysies diphtériques humaines, de dégénérations ascendantes. Luisada et Pacchioni injectent de la toxine dans le sciatique *gauche* d'un chien et constatent, au bout d'un certain temps, une paralysie de la patte postérieure *droite*. Ils en concluent que la toxine est capable de déterminer des lésions de névrite ascendante. « La toxine, disent ces auteurs, remonte du nerf à la moelle, de préférence par les racines postérieures, déterminant ainsi une myélite grave ascendante. Par le tissu médullaire, la toxine rejoint le nerf sciatique opposé et le lèse. » Nous verrons plus loin ce qu'il faut penser de ces ingénieuses expériences, qui plaident éloquemment en faveur de la névrite ascendante, mais auxquelles il manque, pour être tout à fait convaincantes, un examen histologique détaillé.

II.— NATURE DES PARALYSIES DIPHTÉRIQUES

Deux théories se proposent actuellement d'expliquer la nature de la paralysie diphtérique.

Pour MM. Roux et Yersin, la paralysie relève avant tout d'une intoxication sanguine. Le bacille de Löffler

reste cantonné dans la fausse membrane et ne pénètre jamais dans le sang, mais il secrète une substance soluble qui, peu à peu, dialyse dans les capillaires et passe dans la circulation générale. C'est ce produit soluble qui va agir à distance sur les éléments nerveux et déterminer les phénomènes paralytiques. Il suffit en effet d'en injecter une petite quantité dans les veines d'un animal pour voir survenir, en quelques jours, une paralysie généralisée : « Le bacille diphtérique, disent ces auteurs dans leur mémoire, ne pullule pas dans les organes : on ne le trouve qu'au point d'inoculation, et même il disparaît complètement si la maladie se prolonge. La diphtérie est une intoxication causée par un poison très actif formé par le microbe dans le lieu restreint où il se développe. Nous avons donné la preuve qu'il en est ainsi en montrant que, dans les cultures pures du bacille diphtérique, il existe une substance chimique spéciale qui, introduite sous la peau des animaux, leur donne la maladie en l'absence de tout microbe vivant. A dose suffisante, elle amène une intoxication rapide.... Les animaux qui reçoivent des doses plus faibles sont souvent atteints de paralysies diphtériques typiques. »

Ainsi, pour MM. Roux et Yersin, les paralysies diphtériques généralisées relèvent, tant chez l'homme que chez l'animal, d'une intoxication d'origine sanguine : elles sont, si l'on veut, d'ordre *toxique* et non *bactérien*. Cette théorie, qui s'appuie sur les résultats négatifs des innombrables autopsies au

cours desquelles on n'a jamais pu retrouver le bacille diphtérique en dehors de la fausse membrane, et sur la possibilité expérimentale de déterminer des paralysies par injection de cultures filtrées, c'est-à-dire privées de tout microbe, a été universellement adoptée jusqu'en ces derniers temps, et elle est encore justement classique.

Cependant, depuis les recherches bactériologiques de Barbier, Tollemer, Richardière et Ulmann, depuis le travail de Braun et Thiry, les thèses de Cocurat et de Zacchiri, quelques rares auteurs tendent à admettre que les paralysies diphtériques sont d'ordre *bactérien*, qu'*elles relèvent de l'action sur les centres nerveux du bacille diphtérique lui-même*. Ces divers auteurs, et surtout M. Barbier, ont retrouvé assez fréquemment dans le bulbe et la protubérance des bacilles virulents ; ils en concluent que la théorie de l'intoxication ne s'applique pas à tous les cas de paralysies diphtériques, et admettent, avec beaucoup de réserves, que certaines paralysies du voile du palais pourraient peut-être être attribuées à la présence, dans les centres bulbo-protubérantiels, de bacilles virulents, et à l'action directe de ceux-ci sur les cellules nerveuses.

Quelle est la valeur exacte de cette théorie ? Elle rend évidemment compte de la nature si particulière des accidents paralytiques, « de leur rapport presque constant avec le siège des fausses membranes, de leur prédilection à se localiser sur les centres bulbo-protubérantiels » (Barbier et Ulmann), mais elle est

loin d'être admissible sans restrictions. Il existe, en effet, des cas de diphtérie sans paralysie, où l'on a retrouvé le bacille de Löffler dans les centres nerveux, et, inversement, on a signalé des cas de paralysie diphtérique où les ensemencements pratiqués avec le bulbe, la protubérance, la moelle et le sciatique, sont restés absolument négatifs. Il est donc prudent de ne la considérer que comme une hypothèse, d'ailleurs fort intéressante, et de lui préférer, jusqu'à nouvel ordre, la théorie de l'intoxication sanguine (1).

***

De l'étude historique et critique à laquelle nous venons de nous livrer, découle cette importante conclusion que la pathogénie des paralysies diphtériques est loin d'être univoque, que, des cas rapportés par les auteurs, les uns doivent être rattachés à des lésions centrales, les autres à des lésions périphériques, que ceux-ci ressortissent à l'intoxication, ceux-là à l'infection sanguine.

Comment interpréter ces résultats ? Comment expliquer qu'à une même affection ne corresponde pas toujours une même formule pathogénique ?

C'est que l'unité clinique des paralysies diphtériques n'est qu'apparente, c'est que, sous une dénomination commune, on a groupé des accidents très dissemblables. Des paralysies humaines, les unes

(1) Tout récemment, M. Deguy a proposé, pour certaines paralysies du voile, une nouvelle théorie pathogénique. Ces paralysies relèveraient de l'action associée de deux éléments différents : toxine diphtérique, d'une part, et, de l'autre, infection sanguine due à un agent spécial, le *diplococcus hemophilus albus* (*Revue des Mal. de l'Enfance*, juin 1903).

évoluent normalement et aboutissent, au bout d'un temps plus ou moins long, à la guérison complète ; les autres s'accompagnent de complications diverses : néphrite, bronchopneumonie, etc. D'autres présentent des symptômes anormaux : atrophie musculaire (Pierret et Millard, Pitres et Vaillard), troubles tétaniques (Baginski), etc.; d'autres encore se terminent par la mort subite. Il n'y a donc pas *une* paralysie diphtérique, mais *des* paralysies diphtériques que différencient nettement leur symptomatologie, leur évolution et leur terminaison.

A cette remarque, qui, à elle seule, suffirait à expliquer la variabilité des lésions observées, on peut en ajouter une autre. Les mêmes méthodes d'étude n'ont pas présidé à l'examen de tous les cas. Si certains auteurs, comme M. Déjerine, ont exploré méthodiquement tout le système nerveux, d'autres n'ont étudié qu'une partie : moelle ou nerfs ; les uns ont utilisé toutes les techniques connues, les autres ont fait toutes leurs recherches avec la même. Ces méthodes *différentes* devaient conduire leurs auteurs à des résultats *différents*, à des conclusions inconciliables.

Les raisons que nous venons d'exposer s'appliquent aussi aux paralysies expérimentales. Non-seulement celles-ci diffèrent profondément des paralysies humaines, — fait important et sur lequel nous nous proposons de revenir ultérieurement — mais encore elles diffèrent entre elles et par leur mode de production et par leurs symptômes.

Ces paralysies ont été, en effet, obtenues par les

procédés les plus divers : injection intra-veineuse de bacilles vivants, injection sous-cutanée, intra-péritonéale, intra-veineuse de toxine ; application locale de toxine sur telle ou telle partie du système nerveux : écorce cérébrale, moelle, nerfs périphériques. Des animaux expérimentés, les uns sont morts en quelques jours, avec des phénomènes suraigus, avec une paralysie envahissante, progressive, gagnant rapidement et presque fatalement les centres bulbaires ; les autres ont présenté des troubles paralytiques tardifs ; chez d'autres encore, la paralysie s'est compliquée d'atrophie musculaire, d'ataxie, de tétanie.

Ces différences permettent d'expliquer pourquoi, dans la paralysie expérimentale, les lésions ne sont pas toujours identiques. C'est que cette paralysie n'est pas une, c'est qu'elle comporte une foule de formes cliniques et de modalités pathogéniques à chacune desquelles correspond peut-être une formule anatomique spéciale.

Nous avons tenu à indiquer les dissemblances profondes qui séparent les paralysies humaines des paralysies expérimentales, à montrer que, dans chacune de ces deux grandes classes, les observations sont trop disparates pour pouvoir être utilement rapprochées. Entre les unes et les autres, aucune comparaison n'est possible (1). Chacune des théories

(1) C'est aussi l'opinion de M. Babinski. Dans son article du *Traité de Médecine* (t. VI, p. 769, 1re édition), cet auteur rappelle que, dans les cas qu'il a eu l'occasion d'étudier, les lésions de névrite manquaient absolument, tandis que, dans ceux de Stcherback, il existait de grosses altérations des nerfs. M. Babinski écrit : « Les résultats de Stcherback

que nous avons étudiées peut être exacte : ne visant que quelques faits particuliers, elle ne représente qu'une des solutions du problème. La véritable solution consistera à fixer le type normal des paralysies humaines, à réaliser des paralysies expérimentales qui reproduisent les principaux caractères du type ainsi fixé, à trouver la formule anatomique et pathogénique qui, s'appliquant à celles-ci, explique aussi celles-là.

---

ne contredisent en rien les miens, et la seule conclusion qui se dégage de ces travaux, c'est que, *chez les animaux comme chez l'homme, la névrite peut exister ou faire défaut, suivant des circonstances qui ne sont pas encore déterminées.* »

CHAPITRE II

I. — CARACTÈRES CLINIQUES DES PARALYSIES DIPHTÉRIQUES

Ce qui caractérise essentiellement la paralysie diphtérique, c'est le rapport remarquable que l'on observe, dans la majorité des cas, entre le siège de l'inoculation diphtérique primitive et celui de la paralysie consécutive, les paralysies localisées frappant toujours la région primitivement atteinte par la diphtérie, les paralysies généralisées débutant le plus souvent par cette région.

Pour les *paralysies localisées*, la preuve de ce rapport n'est plus à faire, et l'on sait avec quelle fréquence les angines diphtériques, intenses ou légères, se compliquent de paralysie du voile ; mais, ce qu'on sait moins, c'est que, lorsque l'angine reste localisée à un côté de la gorge, elle est parfois suivie d'une paralysie qui se cantonne au côté correspondant du voile. Ces *paralysies unilatérales consécutives à des angines unilatérales* sont assez rares : aussi nous permettra-t-on de rappeler brièvement les principales observations qui en ont été publiées (Colin, Gée, Gubler, Acker, Roger).

Observation I

(Observation XLVIII de Colin)

Angine prédominante à gauche ; paralysie du côté gauche du voile (résumée).

C..., caporal au 41e de ligne, constitution moyenne, tempérament nerveux, âgé de 22 ans ; le malade était en garnison à Agen, lorsqu'il fut atteint d'une angine couenneuse d'une assez courte durée.

Le 11 juillet, il entrait à l'hôpital d'Agen où l'on constatait la présence de fausses membranes sur les amygdales et, *particulièrement*, *sur l'amygdale gauche*, fausses membranes que l'on traite par des cautérisations à l'acide chlorhydrique.

Le 15, la gorge s'est nettoyée, l'appétit est revenu ; mais le 20, le malade éprouve de la fatigue en parlant, sa voix est devenue nasonnée ; il rejette parfois par le nez les boissons qu'il prend. Ces symptômes d'une paralysie toute locale du voile s'accentuent les jours suivants ; il s'y joint, le 6 août, des phénomènes de généralisation pour lesquels le malade entre au Val-de-Grâce le 16 août 1860.

A la visite du 17, en plus des signes fournis par la paralysie des membres, des yeux, etc., on constate un nasonnement très marqué de la voix, la contraction de tous les muscles de la face lorsque le malade parle, et une grande fatigue à la suite de ces efforts de prononciation, le rejet des boissons par les fosses nasales, l'impossibilité de siffler, de souffler, et de gonfler les joues. A l'examen de la bouche, on observe que le voile ne se relève pas, et que la luette traîne sur la base de la langue ; mais si l'on fait prononcer la lettre A, le voile est entraîné, et la dépression qu'à l'état normal on remarque à la base de la luette, pendant l'émission de cette voyelle, apparaît, dans le cas actuel, à droite du raphé médian, au point qui nous semble correspondre à l'insertion du péristaphylin interne à la membrane fibreuse du voile. Du côté droit aussi,

le contact d'une plume provoque des nausées, de sorte que, dans cette région, *la paralysie n'existe complète que du côté gauche* et suffit néanmoins à produire tous les troubles fonctionnels de l'inertie du voile entier.

Chez ce malade, la paralysie a été limitée à un côté du voile; c'est de ce côté que l'angine avait été le plus intense et avait nécessité de fréquentes et énergiques cautérisations ; à ce sujet, M. Colin rappelle que lui-même, après une *angine prédominante à droite*, a eu une *paralysie du voile limitée au côté droit*.

Observation II

(Observation XLIX de Colin)

Angine couenneuse limitée au côté gauche, suivie d'une paralysie palatine limitée aussi à gauche, puis d'une paralysie généralisée (résumée).

G..., fusilier, entre au Val-de-Grâce le 20 juillet 1862, salle 27, n° 15. Ce malade est atteint, du 1er au 7 août, d'une angine diphtérique, *localisée au côté gauche* de la gorge. La fausse membrane, épaisse et tenace, recouvre l'amygdale gauche et le pilier antérieur de ce côté. On la cautérise au nitrate d'argent, elle disparaît complètement le 15 août.

Huit jours après sa disparition, c'est-à-dire le 22, apparaissent le nasonnement et des troubles de la déglutition. Ces troubles s'accentuent de jour en jour, et, vers le 30, on s'aperçoit que la paralysie se généralise lentement. Le 6 octobre, bien que la gêne de la déglutition et le nasonnement aient en grande partie disparu, on peut encore constater, d'une manière aussi nette qu'au début, la *paralysie partielle du voile, paralysie limitée au côté envahi par l'exsudation couenneuse*. Ainsi, à l'ouverture de la bouche, si l'on engage le malade à faire un effort de déglutition, on voit que le point le plus élevé de la

voûte palatine ne siège plus immédiatement au-dessus de la luette, mais sur le côté droit de la ligne médiane, au point correspondant à l'insertion du péristaphylin interne droit à la membrane fibreuse du voile, en raison de l'inertie du muscle symétrique du côté gauche.

Cette forme s'exagère si le sujet prononce la lettre A, et on remarque alors, en même temps, que la luette est généralement entraînée à droite, ainsi que le raphé médian du voile, vu la prédominance d'action des muscles de ce côté. Si, pendant l'examen, il arrive au malade d'éprouver une nausée, d'où résulte, à l'état normal, la réunion sur la ligne médiane des deux piliers postérieurs, on observe que, chez lui, le pilier postérieur gauche ne vient plus s'étaler en rideau jusqu'à la rencontre du droit, en raison de l'inertie du muscle pharyngo-staphylin du côté gauche. Du reste, la sensibilité, soit tactile, soit électrique du voile ne semble pas plus diminuée d'un côté que de l'autre.

En somme, dit M. Colin, voilà un cas bien net d'angine couenneuse limitée au côté gauche suivie d'une paralysie palatine limitée aussi à gauche, puis d'une paralysie généralisée qui s'est déroulée avec sa régularité habituelle d'évolution, sans que cette tendance à la généralisation ait entraîné l'extension au reste du voile de la paralysie de son côté gauche.

Observation III

(Gée. Résumée)

Chez un malade atteint d'angine diphtérique, « *la fausse membrane n'avait point dépassé la moitié gauche du voile.* Au vingt-septième jour, la voix commence à être nasonnée ; les liquides refluent bientôt dans les fosses nasales. *La moitié gauche du voile est pendante et presque droite,* l'autre moitié,

saillante et concave comme à l'état normal. Des titillations, des piqûres sur la moitié gauche du voile ne sont point perçues ; à droite, la sensibilité est intacte ».

Observation IV

(Gubler. Observation XXXIX, *Archives de Médecine*, 1860)

Angine inflammatoire avec herpès guttural (?) prédominante à gauche. Guérison en 8 jours. Puis paralysie de la moitié gauche du voile, et plus tard paralysie généralisée incomplète.

Homme âgé de 24 ans, débardeur, entre à l'hôpital le 25 octobre 1858, pour mal de gorge datant de trois jours.

La dysphagie est intense, et la déglutition pénible surtout du côté gauche.

L'examen de la bouche montre les deux amygdales très grosses, *surtout la gauche* ; l'isthme du gosier est rouge intense. *Le pilier antérieur gauche et la moitié correspondante du limbe du voile sont occupés par une surface blanc jaunâtre, à contours irréguliers, entourée d'une bordure rouge écarlate.* Il y a là une fausse membrane qui adhère intimement à la muqueuse ; le grattage ne la détache pas, mais fait saigner la muqueuse. Pas d'herpès labialis sur les commissures. Gubler porte le diagnostic d'angine couenneuse commune ou plutôt d'herpès guttural.

Le 27 et le 28 octobre, la surface couenneuse se déterge.

Le 30, elle a presque disparu : les amygdales sont revenues à leur état normal, mais il reste toujours de la difficulté dans la déglutition.

Le 31, le malade sort de l'hôpital.

Il revient le 6 décembre avec une voix nasillarde, de la difficulté pour avaler les liquides qui refluent en partie par le nez.

Il existe une *paralysie du voile du palais à gauche* ; la luette est déviée à droite.

Puis de nouveau le malade sort de l'hôpital. La paralysie palatine persistait à un certain degré ; de plus, les pieds, les mains, le côté droit du visage étaient engourdis, les membres inférieurs faibles. Bref, il fit une paralysie généralisée qui le fit entrer à l'Hôtel-Dieu et dont i guérit.

Observation V
(Acker)

Paralysie vélo-palatine droite consécutive à une angine droite ; généralisation (résumée).

Un malade de 38 ans, contracte une *angine diphtérique prépondérante à droite*. Au bout de quelques jours, apparaissent les troubles fonctionnels de la paralysie du voile : reflux des liquides par le nez, nasonnement, etc. A l'examen direct, on constate que la partie gauche du voile se contracte énergiquement, *la partie droite faiblement*, si bien que, dans son ensemble, le voile semble se porter à gauche. En même temps, se manifestent des troubles paralytiques du côté des yeux, des membres et du larynx.

Trois jours après le début de la paralysie du voile, on constate que celle-ci, quoique étant toujours unilatérale, est en voie de disparition ; mais *les troubles paralytiques des membres affectent maintenant la forme hémiplégique et présentent le même siège que la paralysie du voile ;* la faiblesse est plus prononcée à droite qu'à gauche. Couché, le malade peut lever la jambe gauche, mais ne peut déplacer la jambe droite. Le bras droit est également beaucoup moins fort que le bras gauche. Tous ces symptômes cèdent rapidement à la galvanisation et à la strychnine, et le malade sort guéri de l'hôpital.

Nous avons eu nous-même, avec M. Aubertin, l'occasion d'observer, dans les services de MM. Sevestre et Roger, trois cas analogues à ceux que nous venons de citer.

Observation VI

(Aubertin et Babonneix)

Angine diphtérique intense localisée au côté droit. — Paralysie du côté droit du voile.

B..., 19 ans, entre le 20 octobre 1900 à l'hôpital d'Aubervilliers, service de M. Roger, pour une *angine diphtérique intense localisée exclusivement au côté droit ;* la fausse membrane, épaisse et blanchâtre, couvre toute l'amygdale, les deux piliers, et s'étend en avant sur le voile dont elle recouvre presque toute la moitié droite. Le lendemain, la fausse membrane atteint la ligne médiane et s'y arrête très exactement, n'empiétant pas, même de quelques millimètres, sur le côté gauche du voile. Sur l'amygdale gauche, il n'existe pas de fausses membranes. Les ensemencements donnent du bacille de Löffler pur. On injecte du sérum, et, en quelques jours, la gorge se nettoie, mais bientôt, deux jours après le début de l'angine, apparaît une paralysie vélo-palatine.

Cette paralysie est nettement unilatérale. Du côté droit, le voile est relativement immobile et ne s'élève que très peu dans les mouvements d'ensemble, tandis que le côté gauche s'élève normalement. La luette est déviée du côté gauche. Les piliers du côté droit, surtout le pilier antérieur, sont parésiés, les piliers du côté gauche sont normaux. Tous ces symptômes s'accentuent encore lorsque le malade prononce les voyelles A, E, I, ou lorsqu'il fait un mouvement de déglutition : alors l'asymétrie du voile est frappante. La sensibilité est normale des deux côtés, le réflexe pharyngien est intact.

Cette paralysie unilatérale dure une douzaine de jours sans s'étendre au côté gauche ; la déviation de la luette persiste un peu plus longtemps, mais elle finit par disparaître et le malade sort absolument guéri de l'hôpital.

Observation VII (id.)

Angine diphtérique intense prédominante à droite. Paralysie du côté droit du voile, neuf jours après le début de l'angine.

D...., 11 ans, entre le 5 octobre 1902 à Bretonneau, service de M. Sevestre, pour une *angine diphtérique très intense prédominante à droite.* L'amygdale et le pilier antérieur de ce côté sont recouverts par une fausse membrane très épaisse qui s'étend sur le voile, en avant jusqu'à 5 centimètres de l'arcade alvéolaire, et latéralement jusqu'à un demi-centimètre environ de la ligne médiane. La luette est intacte. Du côté gauche, il n'existe qu'une très petite fausse membrane, large de 3 millimètres environ, recouvrant la face interne de l'amygdale et ne s'étendant nullement aux régions voisines. Malgré l'intensité des troubles locaux et bien que l'examen bactériologique ait montré l'existence, dans l'exsudat, de bacilles longs et moyens, l'état général est bon.

Le lendemain, la fausse membrane s'étend encore en avant ; elle envahit, par le côté droit, la luette, qu'elle finit, les jours suivants, par envelopper entièrement. Malgré les injections de sérum et les applications locales de teinture d'iode, la gorge met plus de dix jours à se nettoyer complètement.

Etant donné la prédominance remarquable des symptômes à droite et nous souvenant du cas analogue déjà vu à Aubervillers, nous pensons qu'une paralysie unilatérale du voile pourrait bien s'observer sous peu. Et en effet, le 14 octobre, c'est-à-dire neuf jours après l'entrée de la petite malade, apparaissent du nasonnement et du reflux par le nez. *Cette paralysie est exclusivement localisée au côté droit ;* à l'état de repos, le voile est légèrement asymétrique, la luette un peu déviée du côté gauche, le voile légèrement abaissé du côté droit. Vient-on à faire prononcer à l'enfant la lettre A, les symptômes s'accentuent notablement : la luette se dévie très fortement à gauche, le voile se déplace à peine à droite, tandis qu'il s'élève norma-

lement à gauche, de telle sorte qu'il existe, à ce moment, une différence d'un demi-centimètre au moins entre les deux côtés du voile ; le pilier antérieur gauche se rapproche fortement de la ligne médiane, le droit ne bouge pas. Cette asymétrie est encore plus marquée lorsqu'on fait effectuer à la petite malade un mouvement de déglutition. Enfin, quand l'enfant boit, le liquide revient exclusivement par la narine droite, résultat qui se reproduit toutes les fois que la malade boit, et quelle que soit la position qu'elle prenne pour boire. La sensibilité du voile est normale, le réflexe pharyngien intact. L'examen laryngoscopique montre que les cordes vocales se contractent normalement des deux côtés, ce qui permet d'éliminer l'hypothèse d'une paralysie systématisée de la branche interne du spinal.

Cet état persiste jusqu'au 19 octobre. A ce moment, le caractère unilatéral de la paralysie devient moins net, non que la paralysie ait gagné l'autre côté, mais parce qu'elle diminue d'intensité, et que, par suite, le côté droit du voile tend à reprendre ses fonctions. De plus, l'enfant présente une paralysie de l'accommodation frappant également les deux yeux. Les membres sont intacts. Le 10 novembre, la paralysie est moins nette, mais persiste toujours. Le pilier antérieur se contracte seul, mais le mouvement d'élévation du voile est presque aussi fort des deux côtés.

La troisième observation est moins nette, mais intéressante néanmoins parce qu'elle montre la transition entre la forme unilatérale et la forme commune. Nous n'en donnerons que le résumé.

Observation VIII (id.)

Angine diphtérique légère prédominante à gauche.
Paralysie prédominante à gauche.

M..., 3 ans, entre, le 28 septembre 1902 dans le service de

M. Sevestre pour une angine diphtérique peu intense, à bacilles moyens. *La fausse membrane est très étendue à gauche,* où elle couvre toute l'amygdale, le pilier antérieur et s'étend un peu sur le voile. A droite, il n'y a qu'une petite fausse membrane sur la face interne de l'amygdale. La guérison est rapide, et l'enfant sort le 7 octobre.

La paralysie débute le 26 octobre. L'enfant vient à la consultation le 4 novembre. *La moitié gauche du voile est beaucoup plus nettement paralysée que la moitié droite,* de sorte que la luette, sans être déviée, semble reportée du côté droit. L'isthme du gosier est beaucoup plus étroit à droite qu'à gauche. Le tout s'accentue quand l'enfant parle ou fait un mouvement de déglutition ; le pilier antérieur droit se contracte fortement, le gauche est presque immobile. Il n'y a pas de troubles sensitifs. Les yeux et les membres inférieurs sont normaux.

L'enfant est revue le 10 novembre : sa paralysie présente les mêmes caractères d'unilatéralité, un peu moins accentués cependant.

En somme, on connaît aujourd'hui quelques cas incontestables de paralysie unilatérale du voile consécutive à des angines unilatérales ; on connaît aussi quelques cas de *paralysie laryngée consécutive à des croups d'emblée* (Scheech). Mieux encore que les paralysies totales du voile que l'on observe à la suite d'angines étendues, ces cas mettent en pleine évidence les rapports topographiques étroits qu'affectent les paralysies localisées avec l'inoculation diphtérique primitive : ils méritaient donc d'être rappelés avec quelque détail.

Pour les *paralysies généralisées*, ces rapports, quoique moins constants, existent pourtant dans nombre de cas. On sait que, le plus souvent, ces

paralysies succèdent à une paralysie du voile, consécutive elle-même à une angine spécifique, et nous n'en finirions pas si nous voulions rappeler ici tous les cas de paralysie généralisée qui ont évolué de semblable façon. Il est plus intéressant, peut-être, de montrer que ce même rapport peut se retrouver dans quelques observations de paralysie généralisée consécutive à une diphtérie cutanée, comme dans les cas de Paterson, de Pitres et Vaillard et de Küssmaul.

Dans le premier cas, il s'agit d'un malade atteint de diphtérie cutanée siégeant au niveau de l'index de la main droite. Le doigt était à peu près cicatrisé lorsqu'apparut une paralysie, d'abord limitée au bras droit, puis qui ne tarda pas à se généraliser.

Observation IX

(Paterson) (résumée).

John A..., fermier, âgé de 43 ans, d'apparence robuste, vient me consulter pour une *affection de l'index de la main droite*, qu'un autre médecin soignait depuis déjà dix jours. Je vis, en l'examinant, que, depuis la dernière articulation phalangienne jusqu'au métacarpe, le doigt était malade sur toute sa circonférence. A la face palmaire, il était, sur une moitié de son étendue, couvert d'une fausse membrane grosse et molle; l'autre moitié était recouverte d'une ulcération qui exhalait un pus fétide. La peau de la face dorsale était d'un rouge foncé, le doigt tout entier était refroidi.

Quinze jours auparavant, cet homme s'était fait, avec un couteau, une plaie insignifiante à la face palmaire de l'index. Il était marié et avait cinq enfants ; trois d'entre eux étaient

morts du croup durant les trois semaines précédentes. Chez son troisième enfant, qui mourut un jour avant qu'il vint me voir, il avait, pendant un accès de suffocation, plongé son doigt dans la gorge, croyant en retirer ce qui provoquait l'asphyxie. Depuis, sa petite plaie était devenue enflammée et douloureuse. Il se plaignait de fièvre et d'un malaise général ; *l'examen le plus minutieux ne laissait voir dans sa gorge aucune trace de diphtérie.*

Les jours suivants, les symptômes s'aggravent, le cœur faiblit, le pouls devient faible, irrégulier. Tous ces phénomènes inquiétants cèdent peu à peu à un régime fortement tonique et le doigt se cicatrise.

Huit jours après que j'avais cessé de le voir, et un mois après ma première visite, on vient me chercher de nouveau. Le malade avait des vertiges, sa jambe droite était paralysée, surtout dans ses extenseurs, *le bras droit pendait inerte et sans force. Celui-ci était paralysé depuis une semaine.*

A la fin de la deuxième semaine, paralysie motrice complète des deux membres droits; impossibilité d'élever le bras gauche jusqu'à la tête.

Cinq semaines après le début de la paralysie, paralysie motrice complète des quatre membres; le bras droit est froid et très amaigri. Du reste, facultés intellectuelles parfaites, appétit dévorant, et digestions excellentes. J'essaye la strychnine. Au bout de peu de jours, la température des extrémités, surtout au bras droit, s'élève; mais les pieds et les jambes s'œdématient jusqu'aux genoux. Au bout de huit jours de strychnine, contractures spasmodiques des muscles des extrémités. Je supprime le traitement.

Peu à peu, le mouvement revient, d'abord à la jambe gauche, puis au bras gauche et à la jambe droite, enfin au bras droit, *qui avait été le premier atteint.*

Jamais il n'y eut de paralysie palatine ou pharyngée. Guérison rapide et complète en quelques mois.

L'observation de MM. Pitres et Vaillard concerne un cas de paralysie généralisée consécutive à une diphtérie cutanée de la région sous-claviculaire gauche. Cette paralysie débuta par des troubles sensitifs très accusés du membre supérieur gauche.

Observation X

(Pitres et Vaillard) (résumée).

X..., 37 ans, gendarme, entre au Val-de-Grâce en juin 1884 pour une tuberculose pulmonaire arrivée à la phase cavitaire. Le 4 juillet, *on applique un vésicatoire sur la région sous-claviculaire gauche.* Le 8 juillet, *la plaie de ce vésicatoire se recouvre de fausses membranes diphtériques* qui, après diverses alternatives, tombent définitivement le 20. Le 25 juillet, *le malade éprouve dans le bras gauche des douleurs contusives vagues, sans localisation précise, auxquelles s'ajoutent parfois des élancements sur le trajet du cubital et du radial. Ces douleurs sont plus vives au niveau de l'épaule et manifestement exagérées par les mouvements ou par la pression des muscles.* La sensibilité objective est normale. Le 6 août, apparaissent les troubles de la vue : la lecture est difficile, presque impossible. Le 10, la paralysie du voile se manifeste. En outre, le malade accuse un affaiblissement de la motilité du bras gauche, qui devient lourd, paresseux, inhabile. La sensibilité est émoussée depuis l'épaule jusqu'à l'extrémité des doigts. Les douleurs précédemment décrites persistent. A partir du 18, la paralysie se généralise aux autres membres, au diaphragme, au cœur, puis elle rétrocède lentement, mais, le 10 novembre, le malade est pris d'hémoptysie foudroyante et meurt en quelques minutes.

Enfin, Küssmaul, cité par Maïer, a observé un cas encore plus démonstratif. Il s'agissait, dans ce cas, d'une *diphtérie de la région ombilicale; cette diphtérie*

fut suivie de paralysie des muscles abdominaux, paralysie qui gagna ultérieurement les membres inférieurs.

Ainsi, dans ces trois observations, il existe un rapport évident entre le siège de la diphtérie cutanée et la localisation initiale de la paralysie : diphtérie du doigt gauche, début de la paralysie par le bras gauche (Paterson) ; *diphtérie de la région sous-claviculaire gauche ; début de la paralysie par des troubles névritiques du bras correspondant* (Pitres et Vaillard) ; *diphtérie ombilicale, début de la paralysie par les muscles abdominaux* (Küssmaul).

Ce rapport se retrouve-t-il dans toutes les paralysies consécutives à des diphtéries cutanées ?

Au premier abord, il semble qu'il n'en soit rien, et nous pourrions citer nombre d'observations où une diphtérie cutanée fut suivie de paralysie vélo-palatine sans qu'à aucun moment de la maladie on n'ait constaté d'angine diphtérique. On a noté la paralysie du voile à la suite d'une diphtérie de la région thoracique (Guéneau de Mussy, Roger, Trousseau) —, du conduit auditif externe (Roger), — du bras gauche (Philippeaux, Raciborsky), — de l'ombilic (Sanné), etc. etc.

Ces faits n'ont peut-être pas toute la valeur qu'on leur attribuait jadis et il est permis de se demander si, dans nombre d'entre eux, il n'y a pas eu, à un moment donné de la maladie, de détermination pharyngée de la diphtérie. Le temps n'est plus où l'on admettait que l'angine diphtérique se caracté-

rise toujours par des fausses membranes, et nous savons bien aujourd'hui qu'elle peut évoluer sous la forme d'amygdalite lacunaire aiguë, d'angine herpétique ou érythémateuse. Ne peut-on, dès lors, supposer que, dans quelques-uns des cas précédents, il y a eu angine diphtérique légère ou anormale, angine qui, conformément aux idées régnantes, a été rattachée à une cause banale, non spécifique ?

Il est possible aussi que, parfois, la paralysie du voile ait été la conséquence d'une rhinite diphtérique, rhinite si fréquente, et sur le développement insidieux de laquelle Bretonneau (1) a, depuis si longtemps, attiré l'attention. Pour toutes ces raisons, les observations précédentes nous paraissent ne devoir être acceptées que sous bénéfice d'inventaire, et il serait à souhaiter que, dorénavant, dans des cas semblables, l'examen bactériologique de la gorge soit pratiqué avec soin pendant toute la durée de la phase aiguë.

Au surplus, nous ne prétendons pas que, dans les

(1) « Croyez, mon cher Blache, que cette soudaineté de l'extinction de la vie, qui nous épouvante à juste titre, n'est pas réelle. Quand le mal apparaît et fait explosion, il existait déjà et s'était sourdement et amplement développé dans les narines... Après avoir crié à la perfidie de la diphtérie nasale dans les localités où la soudaineté de l'extinction de la vie frappait aussi de terreur médecins et populations, après avoir dit à mes confrères : Vous ne pouvez assez vous défier de l'invasion clandestine des narines, j'étais encore bien loin de savoir ma leçon. C'est tout récemment que j'ai complétement acquis la conviction que le mal égyptiac se développe dans les narines et s'y étend sans que rien en avertisse, sans qu'aucun symptôme apparent ne frappe les regards. Il faut le dire, puisque cela est ». — *Sur les Moyens de prévenir le développement et les progrès de la Diphtérie.* Lettre à Blache et Guersant, *Arch. génér. de Méd.* Janv. 1855, p. 270.

paralysies généralisées, le rapport topographique qui relie la diphtérie primitive à la localisation initiale de la paralysie s'observe absolument dans tous les cas : il existe en effet un certain nombre de faits où cette corrélation manque (1), sans que l'on puisse faire intervenir ici les causes d'erreur que nous signalions il y a un instant ; nous voulons simplement faire remarquer que, *d'une manière générale, il existe un rapport remarquable entre le siège de l'inoculation diphtérique primitive et celui de la paralysie consécutive. Ce rapport est presque constant dans les paralysies localisées :* les angines étendues se compliquent de paralysie du voile, les angines unilatérales, de paralysies vélo-palatines unilatérales ; les croups d'emblée sont parfois suivis de paralysie exclusivement laryngée ; *il est fréquent dans les paralysies généralisées :* les paralysies généralisées, suite d'angine, débutent le plus souvent par une paralysie du voile ; d'autres, consécutives à des diphtéries cutanées, frappent d'abord les groupes musculaires voisins de la région primitivement frappée.

Comment expliquer ce rapport avec les théories actuelles ?

(1) Bernard : Angine suivie de paraplégie, sans paralysie du voile (obs. XI, *Th.* Paris 1859) ; — Boutin : Angine dipht. suivie de paralysie vésico-rectale, puis de paralysie des membres sans paralysie du voile (obs. XVI, *Th.* Paris 1859) ; — Felhoen : croup suivi de paralysie des membres inférieurs (obs. VII), et croup suivi de paralysie des extenseurs de la main droite (obs. VIII) (*Th.* Paris 1875) ; — Pératé : angine dipht. suivie de paral. des membres, sans atteinte du voile (*Th.* Paris 1858) — Thirial (cité par Meynier, *Gaz. des hôp.* 1859) : Angine dipht., paralysie généralisée épargnant le voile ; etc. etc.

La *théorie de l'intoxication sanguine* permet sans doute de l'interpréter. On peut admettre que la paralysie du voile est un accident local, dû à la paralysie des muscles sous-jacents à une muqueuse enflammée (Stokes), à une névrite des nerfs palatins, etc. La paralysie généralisée se produit lorsqu'une quantité suffisante de toxine a passé dans la circulation générale et a été impressionner les éléments nerveux. Cette théorie a été brillamment soutenue par MM. Roux et Yersin et leurs élèves, et elle s'applique incontestablement à un grand nombre de cas, particulièrement à ceux où une paralysie généralisée succède à une paralysie du voile, mais elle explique moins ceux où, à la suite d'une diphtérie cutanée, survient une paralysie qui débute par les muscles voisins de la lésion tégumentaire. Quant à la *théorie de MM. Barbier et Tollemer*, elle attend encore sa confirmation, et l'on ne peut guère fonder actuellement sur elle une hypothèse pathogénique acceptable.

C'est à élucider, par l'expérimentation et l'histopathologie, la nature des relations topographiques qui unissent l'inoculation diphtérique primitive à la paralysie consécutive que nous avons consacré ce travail.

CHAPITRE III

EXPÉRIMENTATION

Technique générale. — Dans l'étude des paralysies diphtériques expérimentales, la première question à résoudre est celle du *choix de l'animal.* MM. Roux et Yersin, après avoir obtenu des paralysies chez différents animaux : pigeons, cobayes, lapins, chiens, remarquent que ce sont ces derniers animaux qui résistent le mieux à l'intoxication diphtérique et qui se rétablissent le plus fréquemment : ils en concluent que c'est sur le chien que l'on devra entreprendre l'étude des paralysies expérimentales.

Suivant le conseil de ces auteurs, nous avons fait porter nos premières expériences sur le chien. Plus tard, nous avons constaté qu'injecté avec des doses faibles de toxine atténuée, le lapin peut, lui aussi, présenter une longue survie ou même se rétablir complètement ; que, de plus, il semble réaliser plus facilement que le chien certains types de paralysie : monoplégie, paralysie ascendante à évolution subaiguë, etc. Aussi, sauf certains cas sur lesquels nous reviendrons, avons-nous pratiqué la plupart de nos expériences sur le lapin.

Pour obtenir les paralysies cherchées, nous pou-

vions employer des *cultures* de bacille de Löffler ou de *la toxine*. Les premières présentent un grave inconvénient : leur virulence est très variable, suivant qu'elles contiennent telle ou telle variété de bacille, le bacille long étant très toxique, le bacille moyen peu virulent et le bacille court si peu actif qu'on a parfois mis en doute sa nature diphtérique ; suivant aussi qu'elles sont plus ou moins anciennes, les vieilles cultures étant beaucoup plus virulentes que les jeunes. Les cultures de bacille de Löffler dans le bouillon de veau légèrement alcalin, disent MM. Roux et Yersin, deviennent acides les premiers jours, puis alcalines. Tant que la culture est acide, son pouvoir toxique n'est pas considérable, et il faut injecter aux animaux une grande quantité de liquide filtré pour leur donner l'empoisonnement diphtérique aigu. Plus tard, lorsque la culture est alcaline, sa puissance toxique a beaucoup augmenté. Ainsi, *la virulence des cultures varie avec la nature des bacilles qu'elles contiennent* (1) *et avec leur ancienneté* : aussi risquions-nous, en nous adressant à elles, de ne pouvoir reproduire à volonté, avec la même dose de bouillon, les mêmes accidents. C'est là une grave objection à opposer à leur emploi : il faut que l'expérimentateur ait toujours à sa disposition la même substance, qu'il puisse être sûr qu'aux mêmes doses (2) et sur un animal de même poids, elle produise

(1) Il est même certain que la virulence d'une même variété de bacilles varie suivant les cas.

(2) Toutes réserves faites au sujet de l'immunité, naturelle ou acquise que présentent certains animaux à l'intoxication diphtérique.

les mêmes effets. Cette condition indispensable ne saurait être réalisée qu'avec la toxine.

Nous avons utilisé exclusivement pour nos recherches la toxine diphtérique de l'Institut Pasteur. La toxine ordinaire (1), qui sert à fabriquer le sérum antidiphtérique, nous ayant paru trop active et trop difficile à manier, M. Roux a bien voulu nous en donner une beaucoup plus atténuée, avec laquelle nous avons pu, après quelques tâtonnements, réaliser les paralysies désirées. Cette seconde toxine, dite CC, est fournie par des bacilles recueillis dans les hôpitaux de Paris, bacilles dont on laisse, pendant trois semaines, les cultures à l'étuve.

Multiples sont les voies d'introduction de la toxine dans l'organisme, et les divers auteurs ont successivement employé les *injections dans le tissu sous-cutané*, *les muscles*, *les veines* (Roux et Yersin), — *dans le péritoine* (Crocq), — *dans le liquide céphalo-rachidien* (Crocq, Sicard), — *dans la gaine du sciatique* (Luisada et Pacchioni), — *dans le tissu qui entoure ce nerf* (Dopter et Lafforgue), — *dans la substance cérébrale* (Charpentier). Pour nous, nous avons eu surtout recours aux injections sous-cutanée et intra-veineuse, chacune des deux présentant d'ailleurs des indications différentes. Si l'on veut déterminer des paralysies évoluant avec rapidité et aboutissant à la mort en quelques jours, c'est à la seconde qu'il faut s'adresser ; si l'on cherche au con-

(1) Toxine gracieusement mise à notre disposition par M. Martin.

traire, à obtenir des paralysies lentes avec survie prolongée, l'injection intra-veineuse n'est pas à employer et l'injection sous-cutanée ou intra-musculaire reste la méthode de choix. Nous avons aussi pratiqué l'injection de toxine dans le nerf sciatique, méthode qui nous a conduit à d'intéressants résultats. Quel que soit le mode d'introduction de la toxine dans l'économie, il est indispensable, si l'on veut obtenir des paralysies analogues à celles que l'on observe chez l'homme, d'employer des doses faibles de toxine atténuée. Sinon, on détermine, chez l'animal en expérience, une intoxication suraiguë sans paralysie, déterminant la mort en quelques heures ou en quelques jours, suivant la dose et la virulence de la toxine injectée.

Résultats. — I. Intoxication suraiguë sans paralysie. L'intoxication suraiguë sans paralysie a été obtenue d'abord (Roux et Yersin) par *l'injection sous-cutanée de cultures*. « L'introduction, dans le muscle « pectoral et le tissu sous-cutané des pigeons, de un « centimètre cube d'une 13me culture de diphtérie a « causé leur mort en moins de 60 heures. Ils succom- « bent encore avec des doses inférieures de 1/2 cent. « cubes. A l'autopsie, on trouve au point d'inocula- « tion, sous la peau et dans le muscle, un petit enduit « grisâtre et un œdème gélatineux. Le muscle qui a « reçu une partie du liquide est gonflé et ses fibres « ont une teinte jaune. On ne rencontre aucune « lésion apparente des organes internes, si ce n'est

« de la congestion. Les vaisseaux sont dilatés et « contiennent un sang noir et coagulé. Les lapins « meurent aussi après une inoculation sous-cutanée, « si celle-ci a été faite avec une dose de culture « suffisante. Un lapin qui avait reçu sous la peau 4cc., « d'une 13me culture dans le bouillon succomba en « moins de quatre jours ; un autre, qui avait été « inoculé de la même manière, avec 2cc., mourut le « cinquième jour..... Après l'introduction du bacille « de la diphtérie sous la peau d'un lapin, on observe « bientôt un œdème considérable ; l'animal devient « triste, ne mange plus et meurt sans convulsion, « dans l'attitude où il se trouve. L'autopsie montre, au « point d'inoculation, un œdème étendu infiltrant un « tissu induré avec piqueté hémorragique, un gonfle- « ment des ganglions de l'aîne et de l'aisselle, une « congestion de l'épiploon et du mésentère avec de « petites ecchymoses le long des vaisseaux. Le foie, « friable, présente une teinte jaune, et il est le siège « d'une dégénérescence graisseuse. L'épanchement « pleurétique est exceptionnel et les poumons sont « presque toujours sains. Les cobayes sont plus sen- « sibles que les lapins à l'action du bacille de la « diphtérie. L'introduction sous leur peau d'une « petite quantité de culture amène toujours la mort, « souvent en moins de 36 heures, avec des lésions « typiques que M. Löffler a bien décrites. Ces lésions « consistent en un enduit membraneux grisâtre limité « au point d'inoculation, en un œdème gélatineux « plus ou moins étendu et en une dilatation générale « des vaisseaux, qui se traduit par la congestion des

« ganglions et des organes internes, principalement « des capsules surrénales. Le plus souvent, un épan- « chement séreux emplit les plèvres et parfois le tissu « pulmonaire est splénisé ».

Les *injections intra-veineuses de cultures* sont souvent, elles aussi, suivies de mort rapide sans paralysies : « à la suite de l'introduction dans les veines « de 1 cc. de culture, les lapins meurent en général « en moins de 60 heures. Les lésions que l'on trouve « à l'autopsie sont une congestion générale des « organes abdominaux, une dilatation des vaisseaux, « le gonflement des ganglions, une néphrite aiguë « et très souvent une dégénérescence graisseuse du « foie ». Les *inoculations dans le péritoine* tuent le cobaye beaucoup moins rapidement que les injections sous-cutanées ou intra-veineuses.

Les *injections intra-veineuses de toxine* à doses élevées produisent le même résultat. « Un lapin qui « reçoit dans les veines 35 cc. de liquide préparé avec « une culture âgée de 42 jours, ne paraît éprouver « aucun malaise pendant les deux premières heures « qui suivent l'opération. Plus tard, il devient inquiet ; « les muscles de son abdomen semblent relâchés ; il « se couche fréquemment, le ventre appliqué sur le sol « de sa cage, pour se relever bientôt ; il rend des « excréments mous et, parfois, est pris d'une diarrhée « profuse. La respiration devient anxieuse, irrégu- « lière. L'animal est faible, il tremble sur ses pattes, « ne peut plus se mouvoir et meurt sans convulsions « après quelques hoquets. Toute la scène s'est déroulée

« en cinq ou six heures. A l'autopsie, on trouve que le « sang est mal coagulé et que les intestins sont dis- « tendus par un liquide diarrhéique. Un cobaye qui « reçoit 35 cc. du même liquide dans le péritoine « meurt dans une dizaine d'heures, après avoir « éprouvé une grande gêne à respirer. L'autopsie « montre la congestion caractéristique des viscères, « surtout des reins et des capsules surrénales, et sou- « vent un épanchement dans les plèvres. »

Mêmes effets avec les *injections sous-cutanées de toxine*. Les lapins meurent à la suite de l'injection, sous la peau, de produits diphtériques solubles. « Avec des doses de 4 cc., de 2 cc., et de 1 cc., la « mort survient en 48 heures, en 60 et en 80 heures, « avec de l'œdème au point d'injection, de la dilata- « tion des vaisseaux, des hémorragies, et cet état jaune « du foie sur lequel nous avons déjà insisté. Les « pigeons succombent après l'introduction de moins « de 1 cc. dans le muscle pectoral ». Les cobayes, injectés de la même façon, meurent rapidement, eux aussi, sans présenter de troubles paralytiques.

Enfin « il suffit d'introduire trois ou quatre gouttes du même liquide sous la peau pour tuer en quelques heures les petits oiseaux qui, de tous les animaux, sont les plus sensibles à l'action du microbe de la diphtérie ».

MM. Roux et Yersin ont donc déterminé, chez leurs animaux, une intoxication suraiguë ne s'accompagnant, à aucun moment de son évolution, de phénomènes paralytiques, et aboutissant rapidement à la mort. Cette intoxication, qu'ils ont réalisée par injec-

tions sous-cutanées ou intra-veineuses de cultures ou de toxine, a été reproduite depuis par nombre d'auteurs (Bielschowski et Nairkowski, Courmont, Doyon et Paviot) ; nous l'avons nous-même facilement obtenue chez le *chien* par différents procédés.

Expérience I

Le 19 mai 1902, on injecte un demi cc. de toxine A (1) dans la veine du jarret droit d'un chien barbet noir pesant 7 k. 900. Le 20, l'animal est trouvé mort dans sa cage. A l'autopsie, on constate que tous ses viscères: foie, rate, reins, capsules surrénales, sont gorgés de sang. Les plèvres sont intactes. Le système nerveux central ne présente aucune lésion appréciable à l'œil nu.

Expérience II

Le 20 avril 1902, on injecte dans la veine du jarret droit d'un chien de 8 k. 650 un quart de cc. de toxine B : le lendemain, l'animal est trouvé mort dans sa niche. A l'autopsie, on constate des congestions viscérales multiples.

Expérience III

Le 7 mai 1902, on injecte dans la veine du jarret gauche d'un chien bouvier à longs poils, pesant 17 k. 500, un sixième de cc. de toxine B, délayée dans 3 cc. d'eau distillée bouillie.

Le 19 mai, l'animal ne paraissant pas se ressentir de l'injection, celle-ci est renouvelée ; le 21, il est trouvé mort ; l'autopsie démontre l'existence de congestions viscérales multiples.

Expérience IV

On injecte, dans les mêmes conditions que dans l'expérience précédente, un chien mouton noir, pesant 11 k. 700. Le

(1) Nous désignons la toxine virulente, fournie par M. Martin, sous le nom de Toxine A, la toxine atténuée, fournie par M. Roux, sous le nom de Toxine B.

26 mai, l'animal meurt sans avoir présenté de phénomènes paralytiques : l'autopsie montre les lésions habituelles de l'intoxication diphtérique suraiguë.

Dans les expériences précédentes, la mort a été déterminée par *l'injection intra-veineuse de toxine*. Les mêmes résultats peuvent être obtenus par *l'injection sous-cutanée*.

Expériences V et VI

Le 30 juin 1902, on injecte à deux chiens adultes un sixième de cc. de toxine B, diluée dans 2 cc. d'eau distillée bouillie ; l'injection est poussée dans le tissu sous-cutané de la patte antérieure gauche.

Le 1er juillet, on recommence l'injection dans les mêmes conditions.

Le 6 juillet, les deux chiens sont trouvés morts ; à leur autopsie, on constate les lésions habituelles de l'intoxication diphtérique aiguë.

On arrive encore à réaliser cette intoxication aiguë sans paralysie par *injection de toxine dans les nerfs périphériques*, dans le sciatique en particulier.

Expérience VII

Le 5 juillet 1902, on injecte IV gouttes de toxine B dans le sciatique gauche d'un chien noir à poils ras, pesant 9 k. 500. Le 6, l'animal est trouvé mort dans sa cage.

On peut déterminer les mêmes phénomènes chez le *lapin*, soit par injection intra-veineuse, soit par injection dans le nerf sciatique.

Expérience VIII

Le 19 mai 1902, on injecte un sixième de cc. de toxine B dans la veine marginale de quatre lapins adultes. Le 20 mai, ces animaux sont trouvés morts dans leur cage.

Expérience IX

Le 22 juin 1902, on injecte III gouttes de toxine B dans le sciatique gauche de deux lapins. Le 25, ces animaux meurent sans avoir présenté de phénomènes paralytiques.

En résumé, on peut, par divers procédés, injection de cultures ou de toxine sous la peau, dans les veines ou dans les nerfs, déterminer chez les chiens et chez les lapins une intoxication suraiguë aboutissant en quelques heures ou en quelques jours à la mort sans s'accompagner, à aucun moment de son évolution, de phénomènes paralytiques nets. Si nous avons un peu insisté sur ces résultats, c'est qu'entre ces formes exceptionnellement graves de l'intoxication diphtérique et les formes les plus bénignes, les paralysies localisées, *tous les intermédiaires sont possibles :* la forme et l'évolution des accidents consécutifs aux injections dépendent surtout, en effet, de deux facteurs : la *dose et la virulence de la toxine injectée,* d'une part, la *résistance du terrain,* de l'autre.

Le *rôle du terrain* est mis en évidence par l'examen de certains résultats expérimentaux. Des animaux soumis à une même dose de la même toxine, les uns meurent rapidement, sans paralysie, les autres présentent, au bout de quelques jours, des phénomènes paralytiques, d'autres encore ne paraissent en aucune façon se ressentir de l'injection. C'est ainsi qu'une même dose de toxine B est injectée le même jour, le 7 mai 1902, à six chiens d'âge et de poids différents. De ces six chiens, deux meurent d'intoxication suraiguë, trois font, comme nous le verrons

dans un instant, de la paralysie ascendante aiguë, enfin un seul, le plus petit, ne présente qu'un léger amaigrissement et quelques troubles paralytiques passagers : inoculé de nouveau le 22 juin, sous la peau, cette fois, ce chien maigrit, devient faible sur ses pattes, puis se rétablit, survivant à deux inoculations successives, alors que tous les animaux injectés en même temps que lui avaient succombé.

Expérience X

Le 7 mai 1902, on injecte dans la veine du jarret gauche d'un chien noir à pattes blanches de 11 kilos, un sixième de cc. de toxine B délayée dans 3 cc. d'eau distillée bouillie. Le 19 mai, l'injection est recommencée dans les mêmes conditions.

Le 26 mai, alors que tous les animaux injectés en même temps sont gravement malades, le chien noir est bien portant ; il mange comme à l'ordinaire, il n'a pas maigri. Les jours suivants, il maigrit un peu et commence à faiblir sur les pattes de derrière, puis il se rétablit.

Le 7 juillet, on lui injecte, dans le tissu sous-cutané de la patte antérieure gauche, un dixième de cc. de toxine B délayée dans 1 cc. d'eau.

Le 9 juillet, il maigrit visiblement et a de la peine à s'appuyer sur les pattes de devant ; les jours suivants, la paralysie rétrocède, l'état général s'améliore, et, le 20 juillet, l'animal est absolument guéri.

Cette expérience montre bien l'influence qu'exerce la résistance du terrain sur l'évolution de la diphtérie expérimentale. Quant au rôle que jouent la *dose* et la *virulence* de la toxine injectée, il ressort nettement des expériences que nous allons exposer maintenant.

II. — Paralysies de Landry (Paralysies ascendantes aigues). — En présence des résultats que nous venons de signaler, nous avons pensé que l'injection de doses plus faibles de toxine nous permettrait d'obtenir les paralysies cherchées, car, ainsi que le disent MM. Roux et Yersin, on peut, suivant la dose de toxine injectée, déterminer les diverses formes de l'intoxication diphtérique, depuis celles qui amènent la mort en quelques heures jusqu'à celles qui, au bout d'un temps plus ou moins long, se traduisent par des paralysies mortelles ou susceptibles de guérison.

Renonçant donc à l'emploi de la toxine A, beaucoup trop active, nous avons injecté à des chiens et à des lapins des doses variables, mais toujours faibles, de toxine B. Nous avons ainsi obtenu, dans nombre de cas, des phénomènes paralytiques débutant par les membres postérieurs, gagnant rapidement les membres antérieurs, le cou et la tête, et déterminant la mort en quelques jours.

A. — *Injections intra-veineuses chez le chien.*

Expérience XI

Le 7 mai 1902, on injecte dans la veine du jarret gauche d'un chien griffon blanc de 16 kilos, 1/6 de cc. de toxine B délayée dans 3 cc. d'eau distillée bouillie. Le 19 mai, l'injection est recommencée aux mêmes doses et dans les mêmes conditions.

Le 26, l'animal a beaucoup maigri ; il est très abattu, ne veut plus manger ; *il se meut avec difficulté et fléchit notablement sur les pattes de derrière.*

Le 28, *la paraplégie* qui s'annonçait le 16 *est absolue* ; les deux pattes de derrière sont inertes, l'animal ne peut plus remuer que ses pattes de devant. Il a encore maigri.

Le 31, *la paralysie gagne les membres antérieurs* et, en quelques heures, devient aussi complète à leur niveau qu'au niveau des pattes postérieures. La tétraplégie est alors absolue, l'animal est sacrifié le même jour.

Expérience XII

Le 7 mai 1902, on injecte 1/3 de cc. de toxine B délayée dans 3 cc. d'eau distillée bouillie, dans la veine du jarret gauche d'un chien à poil ras, pesant 14 kilos 500. L'injection est recommencée le 19, à la dose d'1/4 de cc. de la même toxine.

Le 25 au matin, on constate l'existence d'une *paraplégie* qui se complète en quelques heures, si bien que, le soir, cette paraplégie est absolue ; l'animal est très abattu, il a maigri. Le 26, *la paralysie gagne les membres antérieurs*, qui deviennent faibles, maladroits et qui ploient sous le poids de l'animal. Le 27, la paralysie des membres antérieurs est absolue. L'animal est sacrifié le même jour.

Expérience XIII

Le 7 mai 1902, on injecte 1/6 de cc. de toxine B délayée dans 3 cc. d'eau distillée, dans la veine du jarret gauche d'un chien griffon noir pesant 19 kilos 300. Le 19, l'injection est recommencée à la même dose et dans les mêmes conditions.

Le 26, *l'animal commence à fléchir sur le train de derrière* ; il a maigri et paraît triste.

Le 28, la paralysie des pattes de derrière devient absolue.

Le 2 juin, *les troubles moteurs gagnent les pattes de devant* ; ils s'accentuent le 3, date à laquelle l'animal, qui présente une tétraplégie typique, est sacrifié.

B. — *Injections sous-cutanées chez le lapin.*

Expérience XIV

Le 3 septembre 1902, on injecte III gouttes de toxine B dans le tissu sous-cutané de la cuisse droite d'un lapin adulte pesant 1 kilog 840 gr. L'injection est recommencée, dans les mêmes conditions, le 17. Le 19, on injecte VI gouttes dans le tissu sous-cutané de la patte postérieure gauche.

Le 23 septembre, l'animal est triste et abattu ; il ne mange plus et ne pèse plus que 1 kilog 500. *Il présente une paralysie typique des pattes postérieures. Le lendemain, cette paralysie s'étend et gagne les membres antérieurs.* L'animal meurt le 24.

Expérience XV

Un lapin adulte pesant 2 kilog 020 gr. est injecté dans les mêmes conditions que le lapin de l'expérience XIV. Le 21 septembre, on constate qu'il est *paraplégique* ; il a maigri notablement, et paraît très abattu. Le 23, *la paralysie s'étend aux membres antérieurs* et l'animal meurt dans la nuit avec une paralysie généralisée.

Expérience XVI

Le 22 septembre 1902, on injecte VI gouttes de toxine B dans le tissu sous-cutané de la cuisse de trois lapins.

Le 23, les trois lapins sont *paraplégiques*. Le 24, *la paralysie gagne les pattes antérieures ; les animaux meurent dans la journée*, avec une tétraplégie absolue.

Dans toutes ces expériences, les troubles moteurs affectent le type de la paralysie de Landry la plus caractéristique et ne reproduisent qu'imparfaitement les traits de la paralysie généralisée, telle qu'on l'observe chez l'homme. Il était intéressant, dès lors, de se demander si les paralysies diphtériques

expérimentales obtenues jusqu'à ce jour par les différents auteurs, réalisaient le type de Landry ou si, au contraire, elles se rapprochaient, dans leur symptomatologie et leur évolution, des paralysies généralisées de l'homme.

A ce point de vue, la plupart des paralysies expérimentales ressortissent, comme les nôtres, à la paralysie ascendante aiguë. Voici, par exemple, quelques-unes des expériences de MM. Roux et Yersin.

Expérience VII
(Roux et Yersin)

Le 4 décembre 1887, on trachéotomise deux lapins A et B, et on leur passe un fil de platine à plusieurs reprises dans la trachée, puis on fait tomber dans la trachée quelques gouttes d'une culture de diphtérie dans du bouillon de veau (15e culture).

Le 5 décembre, les lapins mangent bien. Le lapin A paraît peu malade jusqu'au 8, où sa respiration devient bruyante et très gênée ; le soir, le bruit de sa gorge est très fort ; on dirait un bruit de drapeau. Il se meut cependant aisément, et mange un peu. Le soir, un peu de dyspnée. Le 10, on remarque qu'il a de la *paralysie des pattes de derrière,* qui ne peuvent plus se détendre quand il marche, ce qui lui donne une démarche tout à fait particulière. Dans la journée du 10, *la paraplégie devient de plus en plus forte, et elle s'étend aux membres supérieurs ; il meurt dans la nuit du 10 au 11.*

Expérience VIII
(Roux et Yersin)

Le 5 mars, on injecte, dans la veine de l'oreille d'un lapin, 1 centimètre cube d'une sixième culture sur sérum, délayée

dans du bouillon stérilisé. Le 10 mars, *le lapin est paraplégique*, ses pattes de derrière sont écartées du corps comme si les adducteurs ne fonctionnaient plus ; lorsqu'on le couche sur le côté, il a beaucoup de peine à se relever, bien que les pattes antérieures soient très actives. *Dans la journée, la paralysie du train de derrière devient complète, elle s'étend aux pattes antérieures et au cou.* Le 11 mars, *il est mort.*

Expérience IX

(Roux et Yersin)

Le 27 avril 1888, on injecte, dans les veines d'un lapin, 1 centimètre cube d'une culture de diphtérie dans le bouillon de veau, faite dans le vide ; cette culture est âgée de 12 jours. *Le 1er mai, le lapin est paraplégique ;* il meut les pattes de derrière l'une après l'autre et sans pouvoir les détacher du sol. *Cet état persiste jusqu'au 5 mai où la paraplégie devient complète ;* les pattes antérieures seules sont capables de se mouvoir, *puis elles se paralysent aussi, et l'animal succombe le 10 mai.*

Expérience XI

(Roux et Yersin)

Le 1er novembre 1888, on injecte dans les veines de deux lapins A et B, 1 centimètre cube d'une 15e culture dans du bouillon de veau (cas VIII). Cette culture est vieille de 24 heures. Le 3 novembre, le lapin A est *paraplégique ;* dans la journée, *la paralysie s'étend à tout le corps,* le lapin ne peut plus soutenir sa tête. Le 4 novembre, il est tout à fait inerte, les mouvements respiratoires sont seuls conservés. *Il meurt dans la soirée.*

Le lapin B est bien portant jusqu'au 4 novembre. Le 5 novembre, il est *paraplégique. Le 6 novembre, la paralysie progresse rapidement, et la mort survient subitement dans la soirée.*

Expérience XIII

(Roux et Yersin)

Le 13 novembre 1888, on injecte dans les veines d'un lapin 1 centimètre cube d'une culture âgée de 24 heures et faite dans le bouillon de veau. *Le 22 novembre, le lapin montre de la parésie dans les pattes de derrière. Le 25 novembre, la paraplégie est complète.* Le même état persiste jusqu'au 28 novembre, puis *les pattes antérieures se paralysent et la mort survient le 29 novembre.*

Expérience XVI

(Roux et Yersin)

Le liquide filtré d'une expérience précédente est injecté, le 5 mars 1888, dans les veines des deux lapins A et B. Les deux animaux restent en parfaite santé jusqu'au 9 mars. *Ce jour, on remarque que A est paraplégique ; la paralysie s'étend rapidement* et, bientôt, il ne peut plus relever la tête. *Il meurt dans l'après-midi.*

Le lapin B commence à être paralysé du train de derrière dans l'après-midi du 9 mars. Il tient les jambes écartées et se meut difficilement. *Le 10 mars, il a une paralysie manifeste des muscles extenseurs des pattes de derrière et des pattes de devant. Le 11, le lapin a la voix rauque,* mais la marche est plus facile. Le 12, la paralysie augmente ; entre une heure et minuit, *elle fait des progrès rapides et immobilise complètement le corps. Le 13 mars, l'animal est inerte ; il meurt dans la soirée.*

Expérience XIX

(Roux et Yersin)

Le 22 novembre 1888, on injecte à un lapin dans les veines, 25 cc. d'une culture filtrée (âgée de 4 jours) 5e culture dans le bouillon (Cas XX).

Le lapin devient paraplégique le 27 novembre. Le 28 novembre, la paralysie s'étend à tous les membres. Le 30 novembre, il y a une amélioration dans l'état du lapin qui mange volontiers ce qui est à sa portée. Le *1er décembre, le lapin, incapable de se mouvoir,* mange bien ce qu'on met à portée de sa bouche. *Dans la soirée, la paralysie devient absolue, et il meurt pendant la nuit dans l'attitude où on l'a laissé le soir.*

Expérience
(Roux et Yersin)

Le 2 décembre 1888, on injecte à un lapin dans les veines 35 cc. d'une culture filtrée sur porcelaine, rendue dans la journée par une enfant de sept ans et demi, atteinte de diphtérie à forme toxique et qui meurt le 7 décembre. L'urine ne contenait pas d'albumine ; elle était un peu acide. Le lapin reste bien portant jusque dans les premiers jours de janvier, puis il maigrit, bien qu'il mange beaucoup. *Le 16 janvier, on remarque que les pattes de derrière sont très faibles ; le lendemain, il a une véritable paralysie du train postérieur, qui, le 20 janvier, est étendue à tout le corps.* Il meurt le 22 janvier, très émacié.

MM. Roux et Yersin résument leurs résultats expérimentaux en ces quelques lignes, qui montrent avec quelle netteté ils ont vu les paralysies ascendantes aiguës post-diphtériques : « Nous avons dit qu'à la suite de l'injection de 1 cc. de culture de diphtérie dans les veines, les lapins mouraient fréquemment en moins de quatre jours. *Le plus souvent, la maladie se termine par une paralysie qui s'étend à tout le corps* et qui ne précède la mort que de quelques heures. *Lorsque la mort ne survient pas dans un délai aussi*

Roux, la paralysie est plus facile à observer. Elle débute d'ordinaire par le train postérieur, et parfois, elle est si rapidement progressive, qu'en un ou deux jours, elle a envahi tout le corps et que l'animal meurt par arrêt de la respiration et du cœur. D'autres fois, la paralysie reste limitée pendant un certain temps aux pattes postérieures ; elle commence par une faiblesse des muscles qui donne à la démarche une allure particulière, *puis, elle devient plus complète et les mouvements du train antérieur sont seuls conservés. La maladie est presque toujours envahissante ; la paralysie gagne le cou et les membres antérieurs.* Il n'est pas rare de voir la mort survenir subitement sans convulsions, surprenant l'animal dans l'attitude dans laquelle on venait de le voir quelques instants auparavant. »

Lorsque, au lieu d'employer les cultures, on injecte de la toxine, les résultats sont identiques. « Les symptômes de paralysie ne tardent pas à se montrer chez les lapins qui ont reçu cette même dose de 35 cc. de liquide filtré dans les veines. Le 4e ou le 5e jour, quelquefois plus tard, *de la faiblesse musculaire survient dans le train postérieur, elle s'étend bientôt à tout le corps et l'animal devient complètement paralysé et succombe rapidement.* »

L'étude comparative des cas précédents permet de fixer, dans ses traits généraux, la symptomatologie de cette forme de paralysie diphtérique expérimentale. Les premiers troubles n'apparaissent qu'un certain temps après l'injection : de deux à neuf jours environ.

La période d'incubation peut être, en effet, de deux à trois jours (expérience XV) ; — de quatre (Expér. IX et XVI, Roux et Yersin) ; — de cinq (Expér. VIII et XIX, Roux et Yersin ; Expér. XIV) ; — de six (Expér. VI, Roux et Yersin ; expér. XII) ; — de sept (Expér. XI et XIV) ; — de neuf (Expér. XIII, Roux et Yersin). Exceptionnellement, cette phase peut être très courte : 24 heures (Expér. XVI) ou très longue, comme dans la dernière expérience de MM. Roux et Yersin, où elle a duré trois semaines environ ; elle paraît beaucoup plus courte, d'une façon générale, chez le lapin que chez le chien.

Pendant toute cette période, on ne note guère que de l'amaigrissement et des modifications du caractère : l'animal perd sa gaieté et son agilité, il devient triste, reste volontiers immobile.

Cependant, il ne présente encore aucun trouble paralytique. Vient-on à l'exciter ou à le menacer, il se déplace sans peine ; les différents mouvements s'effectuent comme à l'ordinaire, il existe tout au plus un peu de paresse motrice que l'on pourrait mettre sur le compte de l'amaigrissement ou de l'asthénie. La sensibilité paraît normale, il n'y a pas de troubles vaso-moteurs ou trophiques, et, en particulier, pas d'amyotrophie appréciable. L'appétit est le plus souvent diminué ; quelquefois, cependant, il est normal ou augmenté comme dans un cas de MM. Roux et Yersin. La diarrhée n'est pas rare ; on sait qu'elle caractérise, expérimentalement comme cliniquement, les formes graves de l'intoxication diphtérique. Les

divers appareils ne paraissent pas malades et tout se borne, pendant cette phase, à de l'amaigrissement, à des modifications du caractère et à quelques troubles digestifs.

L'apparition des troubles moteurs est brusque. L'animal qui, la veille, encore, courait sans peine, est trouvé, le matin suivant, frappé d'une paralysie évidente, bien qu'elle ne soit pas encore absolue. Cette paralysie, dans tous les cas, débute par les membres postérieurs ; elle frappe tantôt les extenseurs (Expér. VI et XVI, Roux et Yersin), tantôt les adducteurs (Expér. VIII, Roux et Yersin) ; tantôt, elle ne reste pas localisée à un groupe musculaire, mais atteint d'emblée tous les muscles des pattes de derrière.

Localisée à un groupe musculaire ou étendue à tout le membre, mais toujours symétrique, la paralysie ne tarde pas à devenir complète. Les chiens des expériences XI et XIII ne présentaient que de la parésie le 26 mai ; le 28, ils sont absolument paraplégiques. La paraplégie du chien XII « se complète en quelques heures » ; dans la plupart des expériences de MM. Roux et Yersin, la faiblesse des membres postérieurs se transforme, en une journée, en impotence absolue, et rares sont les cas où, comme dans l'observation IX de MM. Roux et Yersin, la paraplégie met quatre à cinq jours à se compléter. En somme, dans la très grande majorité des cas, la paraplégie, d'abord légère, se complète en quelques heures, en un ou deux jours au plus.

Une fois qu'elle a immobilisé les pattes de derrière, la paralysie monte avec rapidité, elle s'étend bientôt à tout le corps pour employer les expressions mêmes de MM. Roux et Yersin. La paralysie des pattes antérieures apparaît dans un délai très court ; dans la journée où la paraplégie s'est complétée (Expér. VI, VIII, XI, Roux et Yersin), — au bout d'un jour (Expér. XII, XIV, XV, XVI ; expér. XIX, Roux et Yersin) — de trois jours (Expér. XI) — de quatre jours (Expér. XIV). La paralysie met encore moins de temps à se compléter au niveau des membres antérieurs qu'au niveau des membres postérieurs : elle est, pour ainsi dire, absolue d'emblée. Et l'on a à peine pu la constater que déjà apparaissent les troubles bulbaires : troubles laryngés, troubles de la respiration et de la circulation, aboutissant presque fatalement à la mort.

Ainsi donc, paralysie extenso-progressive, débutant par les membres postérieurs, aboutissant en quelques heures ou en quelques jours à une paraplégie absolue, puis, gagnant les membres antérieurs, le cou, et déterminant la mort par arrêt du cœur, voilà ce qui caractérise, au point de vue moteur, la forme de paralysie diphtérique que nous étudions en ce moment ; quant aux troubles sensitifs, qu'a particulièrement étudiés M. Crocq, ils sont toujours peu accusés, et même ils manquent le plus souvent. Nous avons vainement recherché à réveiller de la douleur par la pression des masses musculaires ; il est donc possible de conclure, avec la réserve qu'imposent de

pareilles recherches chez l'animal, à la faible intensité des troubles sensitifs, dans la majorité des cas.

Il n'existe aucun trouble trophique appréciable : pas d'amyotrophie, pas d'arthropathie, pas de modifications de la circulation cutanée. Il semble que l'intoxication évolue trop vite pour donner lieu à ces troubles, et que toute la symptomatologie se borne à des désordres moteurs.

Un fait à mettre encore en évidence, c'est l'absence absolue, dans ces formes, de réaction méningée. Il n'existe jamais de contractures, de convulsions ou d'hyperesthésie, et si l'on vient, comme nous l'avons fait pour les chiens des expériences XI et XII, à examiner le liquide céphalo-rachidien au point de vue cytologique, on constate qu'il est absolument normal. Cette double preuve, anatomique et clinique, de l'intégrité des méninges, est à opposer à ceux qui, avec M. Sainclair, se proposent d'expliquer les paralysies diphtériques par des altérations méningées ; elle montre que des troubles moteurs graves et étendus, à marche envahissante, peuvent évoluer sans lésions méningées importantes.

Nous n'insisterons pas sur les troubles généraux qui accompagnent le développement de la paralysie : ces troubles, qui consistent en amaigrissement et abattement, perte d'appétit, diarrhée, etc., relèvent surtout de l'intoxication.

L'évolution de la paralysie est, dans la plupart des cas, rapidement fatale : la mort survient, d'habitude, de un à quatre jours après l'apparition des premiers

troubles moteurs. Elle est parfois plus tardive et ne survient qu'au bout du cinquième jour (Expér. IX, Roux et Yersin), ou du septième (Expér. XIII, Roux et Yersin). Dans quelques cas tout à fait rares, la guérison peut s'observer : les animaux, après avoir été longtemps faibles et paralysés, se rétablissent peu à peu et finissent par guérir complètement (Roux et Yersin).

L'étude clinique à laquelle nous venons de nous livrer nous semble justifier le nom de *paralysies ascendantes aiguës*, de *paralysies de Landry* (1) que nous avons cru devoir donner à cette variété de paralysie expérimentale. Nulle autre dénomination ne convient plus à ces accidents paralytiques, qui, selon les expressions mêmes de MM. Roux et Yersin, « débutent d'ordinaire par le train postérieur, et, parfois, sont si rapidement progressifs, que, en un ou deux jours, ils ont envahi tout le corps, et que l'animal meurt par arrêt de la respiration et du cœur ».

(1) « Dans un assez grand nombre de paralysies, auxquelles convient « la qualification générale d'*extenso-progressives*, les troubles fonctionnels, « d'abord restreints à une partie limitée du corps, s'irradient graduel- « lement plus ou moins loin de leur point de départ. Cette propagation « s'effectue tantôt de proche en proche, et d'après un ordre bien déter- « miné, tantôt, au contraire, sans régularité et comme au hasard. On « peut appeler les paralysies de ce dernier groupe *extenso-progressives* « *irrégulières* et, à celles du premier, donner le nom d'*extenso-progres-* « *sives ascendantes*, ou plus simplement, de *paralysies ascendantes*. « Dans ces affections, en effet, les signes partis des extrémités des mem- « bres gagnent successivement les régions les plus élevées du corps ou « les plus centrales relativement au système nerveux et augmentent peu « à peu d'intensité dans les organes envahis. » Landry (*Gaz. Hebd.*), 1859.

Nulle autre ne s'applique mieux à la majorité des faits.

La plupart des paralysies diphtériques expérimentales affectent, en effet, le type extenso-progressif, depuis les cas classiques de Roux et Yersin (1889) jusqu'aux plus récents. Martin (1893) signale, chez ses animaux, l'existence de troubles paralytiques frappant d'abord les pattes postérieures, et ne tardant pas à se généraliser ; Escherich (1894) remarque que les paralysies expérimentales débutent constamment par les pattes de derrière ; Crocq (1895) rapporte un certain nombre de cas absolument typiques de paralysie ascendante aiguë (Cas IV, V, VI) ; Madsen (1896) note, dans ses expériences, que les troubles paralytiques atteignent primitivement les membres postérieurs, gagnent ensuite les membres antérieurs, et, remontant jusqu'au bulbe, provoquent des troubles cardiaques qui amènent habituellement la mort. Courmont, Doyon et Paviot (1896) citent un cas (Exp. VII), où un chien, injecté le 12 décembre 1894, présenta, le 2 janvier 1895, une légère parésie du train postérieur ; le 12, la parésie avait gagné les membres antérieurs ; le 21, la déglutition et la mastication étaient devenues presque impossibles ; M. Charpentier (1899), injectant de la toxine diphtérique dans le cerveau de divers animaux « détermine une paraplégie suivie d'une paralysie ascendante aiguë presque constamment mortelle. »

Il est facile de conclure :

Les paralysies diphtériques d'ordre expérimental affectent presque toujours un type clinique spécial,

le type extenso-progressif; elles ne reproduisent donc ni dans leur symptomatologie, ni dans leur évolution, les traits généraux de la paralysie diphtérique, telle qu'on l'observe habituellement chez l'homme.

III. — Paralysies localisées frappant exclusivement la région inoculée. — Ce qui caractérise, en effet, la plupart des paralysies diphtériques humaines, c'est, comme nous nous sommes efforcé de le démontrer, le rapport constant qui existe entre le siège de l'inoculation diphtérique et le siège de la paralysie consécutive. L'angine diphtérique est le plus souvent suivie de paralysie du voile ; les angines unilatérales donnent lieu à des paralysies unilatérales ; les diphtéries cutanées se compliquent parfois de paralysies débutant par le côté malade. Ainsi, dans les cas où la paralysie reste localisée, elle frappe exclusivement la région au niveau de laquelle s'est inoculée la diphtérie ; dans les cas où elle est généralisée, elle débute le plus souvent par cette région. Ne pourrait-on pas reproduire expérimentalement ce caractère fondamental des paralysies diphtériques humaines ; autrement dit, ne pourrait-on pas réaliser, entre le siège de l'inoculation diphtérique et le lieu de la paralysie consécutive, le rapport que l'on observe chez l'homme entre l'angine et la paralysie du voile ?

Ce problème ne paraît pas avoir préoccupé la majorité des auteurs, et, nulle part, on ne trouve la relation d'expériences où l'on se soit efforcé de déterminer des paralysies isolées, en rapport avec le

siège de la diphtérie primitive. Seul, M. Ferré (de Bordeaux) a réussi à obtenir, chez certains animaux (coqs, poules, etc.) des paralysies débutant habituellement dans les membres les plus voisins du lieu d'inoculation. Lorsque l'injection est faite dans l'espace interscapulaire, ce sont les ailes qui sont prises les premières ; lorsqu'elle est faite dans la région thoracique, ou bien au niveau de la carène, les pattes sont atteintes en premier lieu.

Il faut donc reconnaître à M. Ferré le mérite d'avoir, le premier, donné la solution expérimentale du problème que nous posions plus haut ; toutefois, les paralysies obtenues par cet auteur ne sont pas exactement comparables aux paralysies du voile chez l'homme. C'est, en effet, avec de la toxine aviaire, et non avec de la toxine diphtérique ordinaire, qu'ont été faites les expériences : les paralysies ne restaient pas localisées, mais se généralisaient dans tous les cas ; enfin, nombre de fois, il n'existait aucun rapport entre le siège de l'inoculation et celui de la paralysie consécutive.

I. — Nous avons donc essayé de déterminer des paralysies frappant *constamment* et *exclusivement* la région inoculée, et, après quelques essais, nous avons trouvé une technique qui nous permît d'y parvenir dans tous les cas.

Avant d'arriver à cette technique, nous avions déjà obtenu quelques résultats favorables, mais dans lesquels la mort était survenue trop vite pour laisser

à la paralysie le temps de se constituer définitivement.

Expérience XVII

Le 20 juin 1902, on injecte un tiers de cent. cube de toxine B, diluée dans 3 cc. d'eau distillée bouillie, dans le tissu sous-cutané de *la patte antérieure gauche* de 4 chiens adultes.

Le 25, les animaux sont abattus, tristes et ne mangent plus. Ils ont beaucoup maigri.

Le 26, *ils présentent tous quatre des phénomènes de parésie très marquée du côté des membres antérieurs et du cou.* Ils sont si faibles sur les pattes de devant qu'il suffit d'appuyer légèrement sur leur dos, au niveau des omoplates, pour les faire tomber sur ces pattes. Les pattes de derrière ont, au contraire conservé leur vigueur. Un des animaux présente même une paralysie typique des extenseurs du cou, si bien que sa tête touche le sol sans qu'il puisse la relever, malgré les efforts incessants auxquels il se livre.

Le 27, les quatre chiens sont morts.

Dans ce cas, comme dans les cas de M. Ferré, la paralysie a débuté près du point d'inoculation et a frappé les muscles des pattes antérieures et les extenseurs du cou : mais les animaux ont succombé trop tôt à l'intoxication aiguë pour que les phénomènes aient eu le temps d'aboutir à une paralysie absolue.

Nous avons alors eu l'idée de créer une ulcération artificielle des téguments en un point donné, d'introduire dans l'organisme des animaux, par cette solution de continuité, des doses extrêmement faibles de toxine, et de surveiller l'apparition des phénomènes paralytiques ultérieurs. Ce procédé a été

utilisé par MM. Roux et Yersin pour obtenir chez des lapins de belles diphtéries cutanées. « On produit de très belles fausses membranes chez le lapin, disent ces auteurs, en appliquant un petit vésicatoire à la face interne de l'oreille, et en ensemençant, sur la surface dépouillée d'épiderme, un peu de bacille diphtérique ; en quelques heures, les fausses membranes sont bien développées. Il faut empêcher la plaie de devenir sèche, et, pour cela, enfermer l'oreille dans un petit sac de caoutchouc sans comprimer les vaisseaux de la base. Le tissu de l'oreille devient très rapidement œdémateux ; on peut arrêter le développement de la membrane croupale en découvrant l'oreille ; la plaie se dessèche alors rapidement à l'air libre. »

Ce que MM. Roux et Yersin ont si facilement obtenu au niveau de l'oreille, nous avons eu plus de peine à le reproduire au niveau des membres ; là, la compression est plus difficile, et les pansements ne tiennent pas longtemps en place : la plaie, quoi qu'on fasse, se dessèche ou s'infecte. Aussi avons-nous cherché un autre procédé, et, après quelques tentatives, nous nous sommes arrêté à la simple injection sous-cutanée de doses très faibles de toxine atténuée.

Expérience XVIII

Le 22 septembre 1902, on injecte III gouttes de toxine B dans le *tissu sous-cutané de la patte antérieure droite* d'un lapin blanc adulte, dit encore *lapin 23*, à peu près au niveau du défaut de l'épaule.

Le 26 septembre, *le lapin présente une parésie très nette de la patte antérieure droite :* il la replie et marche sur son moignon. De ce côté, il n'existe aucun trouble trophique ou sensitif appréciable, mais l'animal lèche constamment sa patte malade. Il a maigri, et, de 1 k. 350, est tombé en ces quelques jours, à 1 k. 080.

Le 28, la paralysie de la patte antérieure droite se complète. La patte pend inerte au repos, écartée du corps de l'animal : quand celui-ci veut avancer, elle est incapable de le soutenir et se replie sous lui. Il n'y a pas d'amyotrophie appréciable. Les autres membres sont absolument intacts.

Les jours suivants, l'animal maigrit encore ; il ne mange plus, sa monoplégie restant d'ailleurs stationnaire. Il est sacrifié le 4 octobre 1902.

A l'autopsie, on constate, au point d'inoculation, un œdème gélatiniforme qui se continue assez haut le long des gros vaisseaux ; il existe au voisinage de ce point quelques hémorragies musculaires. Les viscères présentent des lésions congestives surtout accentuées au niveau des reins, des poumons et du foie.

Bien que ce cas ait réalisé une monoplégie typique frappant uniquement la région inoculée, et tout à fait comparable, par suite, aux paralysies du voile suite d'angine, il n'est peut-être pas tout à fait péremptoire et l'on pourrait lui objecter que les lésions macroscopiques signalées sont capables, à elles seules, de déterminer de l'impotence fonctionnelle, en dehors de l'intervention de toute cause nerveuse.

Nous verrons plus loin comment on peut réfuter l'objection au point de vue histologique ; mais il est facile, dès maintenant, croyons-nous, de lui opposer des arguments sérieux d'ordre expérimental.

On peut, en effet, obtenir des monoplégies sans qu'il existe aucune lésion locale (eschares étendues, arthrites, myosites aiguës) capables d'expliquer les troubles paralytiques observés; ces monoplégies, nous les avons réalisées un nombre assez considérable de fois (30 à 40 fois), pour que nous soyons en droit d'écarter toute cause d'erreur accidentelle, et d'affirmer la possibilité expérimentale de reproduire des paralysies frappant uniquement la région inoculée. Voici quelques-unes de nos expériences.

Expérience XIX

Le 26 septembre 1902, on injecte III gouttes de toxine dans le tissu sous-cutané de la *patte antérieure gauche* d'une grosse lapine de 4 k. 050.

Le 29, *cette patte est nettement parésiée ;* l'animal ne peut plus s'appuyer sur elle ; quand il saute, elle se replie sous lui. Il a notablement maigri. Les jours suivants, cet état persiste et s'accentue, sans arriver toutefois à la paralysie absolue.

Expérience XX

Le 4 octobre 1902, on injecte III gouttes de toxine dans le tissu sous-cutané de la *patte postérieure gauche* d'un lapin pesant 1 k. 400 (1).

Le 6, *l'animal présente une paralysie très nette de cette patte ;* cette parésie s'accentue encore les jours suivants, sans aboutir toutefois à la paralysie absolue.

Expérience XXI

Le 1er octobre 1902, on injecte 3 gouttes de toxine B dans le tissu sous-cutané de deux lapins : *au premier, dans la patte*

(1) L'injection est faite à la face postérieure de la cuisse.

antérieure gauche ; au second, dans la patte antérieure droite.

Le 3 octobre, *ces deux lapins traînent la patte injectée ;* la paralysie s'accentue encore les jours suivants. Ils sont sacrifiés le 24 octobre ; à leur autopsie, on ne trouve aucune lésion macroscopique des membres paralysés.

Expérience XXII

Le 8 octobre 1902, on injecte à deux lapins III gouttes de toxine B dans le tissu sous-cutané : au premier, dans la *patte antérieure gauche ;* au second, dans la *patte antérieure droite.*

Le 11 octobre, *ces animaux présentent tous deux une paralysie de la patte injectée ;* les jours suivants, cette paralysie se complète. Les lapins sont sacrifiés le 14 et le 16 octobre ; à leur autopsie, on ne trouve, en dehors de la petite eschare produite par l'injection, aucune lésion macroscopique capable d'expliquer les phénomènes paralytiques.

Expérience XXIII

Le 31 octobre 1902, on fait des injections sous-cutanées de III gouttes de toxine B à III lapins adultes : à l'un, dans la *patte antérieure gauche ;* à l'autre, dans la *patte antérieure droite ;* au dernier, dans la *patte postérieure gauche.*

Le 3 novembre, *chacun des animaux fait des phénomènes parétiques du côté des membres injectés ;* cette parésie aboutit, les jours suivants, à une véritable paralysie.

Dans toutes ces expériences, il y a corrélation intime entre le siège de l'inoculation diphtérique et le siège de la paralysie consécutive : la paralysie frappe uniquement la région injectée et s'y cantonne ; toutes les fois que nous avons fait l'autopsie, nous n'avons trouvé aucune lésion locale capable d'expliquer les troubles moteurs observés. Force nous est

donc, en nous plaçant au seul point de vue expérimental, d'admettre que ces troubles ne relèvent pas de lésions purement locales (arthrites, myosites, eschares étendues), qu'il faut aller chercher ailleurs leur raison pathogénique.

II. — La plupart des paralysies diphtériques généralisées d'ordre expérimental reproduisent plutôt, comme nous l'avons vu, les traits du syndrome de Landry que ceux de la paralysie diphtérique généralisée, telle que l'on l'observe chez l'homme. Nous nous sommes donc proposé, après avoir réalisé des paralysies *localisées* comparables aux paralysies du voile, de produire sur l'animal des paralysies *généralisées* analogues aux formes humaines.

Si nous n'avons pas pu reproduire la marche si caractéristique de la paralysie généralisée débutant par le voile, puis gagnant les muscles du larynx, des yeux, les membres inférieurs, et enfin les membres supérieurs, nous avons, du moins, réussi à obtenir des troubles moteurs se généralisant lentement à partir du point d'inoculation.

Expérience XXIV

Le 8 octobre 1902, on inocule quatre gouttes de toxine [illegible] *dans le tissu sous-cutané de la région postérieure de la cuisse gauche d'un lapin adulte.*

Le 11 octobre, on constate que *la patte postérieure gauche est paralysée ;* l'animal traîne la patte derrière lui lorsqu'il veut avancer.

Le 16, apparaissent des troubles sphinctériens : le lapin perd ses matières et ses urines d'une façon continue. Il n'a, d'ailleurs, pas de diarrhée.

Le 21, la patte postérieure droite commence à se prendre : elle est paresseuse, lente à se mouvoir. L'animal maigrit beaucoup, mais son appétit reste bon.

Cet état s'accentue les jours suivants, si bien que, le 30 octobre, il existe une paraplégie typique avec troubles sphinctériens.

Le 4 novembre, la patte antérieure gauche commence à se prendre ; le 6, la paralysie de cette patte est complète ; lorsque le lapin avance, il la tient écartée, il ne peut plus la replier ni la ramener à lui.

Le 11 novembre, les troubles moteurs se sont encore accentués, de telle sorte qu'*il existe une paralysie absolue de trois membres sur quatre.* De plus, les cris de l'animal se sont modifiés dans leur tonalité comme si la paralysie avait gagné le larynx. L'état général est très précaire. Le lapin meurt dans la nuit du 11 au 12.

Entre cette forme expérimentale et les formes humaines de paralysie diphtérique généralisée, il existe des analogies : cette paralysie qui débute par le siège de l'inoculation, puis, gagne peu à peu le reste du corps et finit par déterminer la mort par troubles bulbaires, ressemble assez à certaines paralysies humaines : elle n'en diffère que par la marche des phénomènes et l'ordre suivant lequel sont apparus les divers troubles moteurs, différence qui tient sans doute à ce que le siège de l'inoculation diphtérique primitive n'est pas le même dans les deux cas : voile du palais dans l'un, membres postérieurs dans l'autre.

Il y a plus : *si l'on augmente un peu la dose de*

toxine injectée, on réalise des paralysies qui débutent par la région inoculée, COMME LES FORMES GÉNÉRALISÉES DE L'HOMME *et qui évoluent ultérieurement en quelques jours, d'une façon envahissante et progressive,* COMME LES PARALYSIES GÉNÉRALISÉES EXPÉRIMENTALES. Ces formes sont intéressantes, parce qu'elles permettent de relier les paralysies humaines aux paralysies expérimentales.

EXPÉRIENCE XXV

Le 21 octobre, on injecte quinze gouttes de toxine B dans le tissu sous-cutané de cinq beaux lapins : à deux, dans la patte antérieure gauche, à un dans la patte antérieure droite, au quatrième dans la patte postérieure gauche, au cinquième, dans la patte postérieure droite.

Le 23, ces cinq lapins font de la paralysie de la patte injectée.

Le 24, ils font tous cinq de la paralysie généralisée ; cette paralysie s'étend rapidement et immobilise complètement les animaux qui restent étendus, haletants et anxieux ; ils meurent dans la nuit du 24 au 25.

En somme, avec des doses élevées de toxine, nous avons déterminé des phénomènes d'intoxication suraiguë sans paralysie. En diminuant un peu la dose, nous avons obtenu des paralysies affectant constamment le type de la paralysie ascendante aiguë : c'est surtout cette forme qui a été réalisée par les expérimentateurs, et en particulier par MM. Roux et Yersin ; *enfin, par l'injection de doses très faibles, nous avons produit des paralysies isolées, des monoplégies frappant uniquement la région inoculée, ne se généra-*

sant pas, laissant survivre l'animal, comparables en tous points à la paralysie du voile chez l'homme.

Après avoir réussi à déterminer des accidents de moins en moins graves en inoculant des doses de moins en moins fortes, et après avoir montré qu'entre la diphtérie suraiguë aboutissant à la mort en quelques heures ou en quelques jours, et les paralysies localisées, il n'y a qu'une question de degré, et que l'on peut observer tous les intermédiaires, nous nous sommes proposé de suivre le même chemin en sens inverse, de repasser de la forme localisée aux accidents plus graves, et en particulier aux formes généralisées.

Nous avons obtenu une fois (exp. XXIV) *une paralysie généralisée débutant par le point d'inoculation et s'étendant* **lentement** *des membres postérieurs aux membres antérieurs, au cou et à la tête ; nous avons, une autre fois* (exp. XXV), *produit une paralysie généralisée débutant par le point d'inoculation, s'étendant* **rapidement** *à tout le corps et déterminant la mort en quelques jours. Ces cas permettent de relier les paralysies ascendantes aiguës expérimentales aux paralysies généralisées humaines : ils ne permettent pas d'établir une analogie absolue entre les unes et les autres.*

C'est qu'en effet la paralysie diphtérique généralisée présente chez l'homme une marche très particulière sur laquelle nous avons insisté et qui est probablement en rapport avec le siège de l'inoculation diphtérique primitive. *Cette marche, personne*

ne l'a encore reproduite expérimentalement : MM. Roux et Yersin, qui ont approché plus que personne de la solution du problème, ont déterminé, chez le chien, des accidents paralytiques ressemblant assez, par la lenteur de leur évolution et leur curabilité, aux accidents de la paralysie diphtérique humaine (1) ; nous avons nous-même reproduit un des caractères principaux de ces dernières, à savoir le début des phénomènes paralytiques par la région inoculée, mais personne n'a pu aller plus loin, et, si l'on est en droit de considérer comme démontrée la possibilité d'obtenir des paralysies localisées analogues aux paralysies du voile, on peut dire que *la reproduction expérimentale des paralysies généralisées humaines reste encore à réaliser* (2).

(1) Voici le résumé des expériences auxquelles nous faisons allusion (*Loco citato*, 1889, page 276) : le 22 janvier, on injecte dans la veine du jarret droit de 2 chiens 1 cc. 1/2 d'un liquide filtré très actif. Le 23, aucun des chiens n'a mangé. Le 24, même état. Le 25, les animaux vont un peu mieux. Ils restent longtemps malades, mangent peu et deviennent très maigres. Peu à peu, ils se rétablissent et, au mois d'avril, ils commencent à engraisser.

Le 4 mai, on injecte de nouveau dans la veine du jarret droit de ces deux chiens 1 cc. de liquide filtré qui amène la mort des cobayes à la dose de 1/4 de cc. Dès le lendemain, les chiens sont tristes et ne mangent pas. Ils restent ainsi jusqu'au 12 mai où l'on remarque que le chien N° 1 a de la paralysie des quatre membres. Les animaux restent dans le même état jusqu'au 16 mai. A cette date, le chien N° 1 est presque complètement paralysé et se lève avec beaucoup de difficulté. Il a de fréquents tremblements dans les membres et se plaint, quand on le touche, comme s'il avait une hyperesthésie générale. Une amélioration survient le 20 mai ; les pattes antérieures paraissent plus solides. Les jours suivants, le mieux s'accentue. Le 29 mai, le train postérieur devient plus ferme. La guérison fait des progrès continus ; elle est complète en juin. L'histoire du chien N° 2 est très semblable à celle du chien N° 1.

(2) Nous avons bien pensé à injecter directement la toxine dans le voile ; très difficile chez le lapin, cette opération est plus commode chez

Ce que nous espérons du moins avoir démontré dans ce chapitre, c'est que *la virulence et la quantité de toxine injectée exercent l'influence principale sur la forme et l'évolution des accidents consécutifs à l'injection, que l'on peut passer par degrés des formes les plus graves de l'intoxication diphtérique, aboutissant à la mort en quelques heures, aux formes les plus bénignes, c'est-à-dire à la paralysie localisée, qu'entre les unes et les autres tous les intermédiaires sont possibles.*

IV. — PARALYSIES PAR INJECTION DE TOXINE DANS LE NERF SCIATIQUE

Pouvions-nous pénétrer plus avant dans le mécanisme intime des paralysies diphtériques et préciser la raison pour laquelle ces paralysies affectent un rapport topographique constant avec le siège de l'inoculation, les formes localisées ne frappant que la région inoculée, les formes généralisées débutant le plus souvent par cette région?

Pour résoudre cette question, nous dirons, empiétant pour une fois sur le terrain histologique, que, dans certains cas de paralysie consécutive à une injection sous-cutanée de toxine, (exp. XXIV) il existait des lésions incontestables de myélite. La toxine injectée sous la peau est donc arrivée à la moelle : quelle voie a-t-elle suivie?

---

le chien, à condition de prendre un chien à gueule large et peu profonde, de l'endormir en le couchant sur le dos. Cette opération ne nous a pas donné grand résultat : il est vrai que, chez ces animaux, le voile est loin de jouer le rôle qu'il joue chez l'homme.

Deux voies sont admissibles *a priori*: *la voie vasculaire et la voie nerveuse.*

Il est certain que la toxine peut, de l'endroit où elle est introduite dans l'organisme, diffuser dans le torrent circulatoire et déterminer ainsi des troubles d'intoxication générale parmi lesquels les paralysies tiennent le premier rang. Mais, de ce fait, peut-on conclure que les paralysies diphtériques relèvent toutes d'une intoxication sanguine, que dans leur pathogénie interviennent uniquement des actions vaso-dilatatrices ?

Nous ne le pensons pas : l'intoxication vasculaire ne donne lieu, expérimentalement, qu'à une forme de paralysie, la paralysie ascendante aiguë, et ne détermine presque jamais d'autres variétés de troubles moteurs ; il semble donc que, si la théorie qui subordonne les paralysies diphtériques à l'intoxication générale est légitime pour certaines d'entre elles, elle ne l'est pas pour toutes. D'ailleurs, elle rend insuffisamment compte de l'évolution si particulière des troubles moteurs telle qu'on l'observe dans l'expérience XXIV où l'on voit la paralysie frapper successivement la patte postérieure gauche — patte injectée,— les sphincters, l'autre patte postérieure et enfin la patte antérieure gauche: comment, en effet, avec cette théorie, expliquer une progression aussi systématique de la paralysie.

L'hypothèse d'une *propagation ascendante de la toxine des nerfs périphériques vers les centres nerveux* permettrait, au contraire, de comprendre cette pro-

gression ; elle permettrait aussi d'expliquer le rapport si constant que l'on observe entre le siège de l'inoculation primitive et celui de la paralysie consécutive. Nous avons donc cherché à vérifier cette hypothèse par l'expérimentation.

I. — *Lorsqu'on injecte dans le nerf sciatique d'un chien ou d'un lapin quelques gouttes de toxine atténuée* (1), *on obtient régulièrement, au bout de quelques jours, une paralysie de la patte correspondante.* Cette paralysie augmente peu à peu, si bien qu'elle finit par être absolument complète ; le plus souvent, elle reste localisée à la patte injectée et ne s'accompagne que de quelques phénomènes d'intoxication générale : amaigrissement, anorexie : en somme, *elle s'accompagne des mêmes symptômes que les monoplégies par injection sous-cutanée de toxine, si bien qu'entre les unes et les autres l'identité paraît absolue.*

Dans ces expériences, consistant à produire des troubles paralytiques dans une patte, après injection de toxine dans un des troncs nerveux de cette patte, il y avait une cause d'erreur. On sait, en effet, que les traumatismes des nerfs peuvent provoquer, dans

(1) La technique de cette injection n'offre aucune difficulté sérieuse. L'animal étant immobilisé et anesthésié, on pratique une incision médiane sur la région postérieure de la cuisse et l'on coupe successivement la peau, le tissu sous-cutané et les fibres musculaires jusqu'à ce que l'on tombe sur le sciatique. Une fine aiguille est enfoncée dans le nerf et l'injection poussée doucement vers la moelle. La piqûre du nerf est collodionnée, et la plaie musculo-cutanée suturée. Ce dispositif expérimental reproduit, on le voit, celui qu'a employé M. A. Marie pour le tétanos.

tout le domaine des nerfs lésés, des troubles moteurs plus ou moins intenses ; on sait aussi, depuis les recherches de Tiesler et de Hayem, que l'application sur le sciatique d'agents caustiques ou même simplement irritants, est fréquemment suivie de lésions névritiques et médullaires, capables d'expliquer les troubles paralytiques observés. Nous devions donc nous demander si nos paralysies ne reconnaissaient pas une origine purement traumatique, si, en d'autres termes, elles n'étaient pas dues à la piqûre du sciatique ou à l'injection, dans sa gaine, d'une substance irritante telle que la toxine diphtérique.

Pour résoudre cette question, nous avons immunisé préventivement différents animaux avec du sérum antidiphtérique, puis nous leur avons injecté de la toxine dans le sciatique, en nous plaçant exactement dans les mêmes conditions que lors de nos premières expériences. Ces injections de toxine n'ayant jamais déterminé le moindre trouble moteur dans la patte correspondante, nous les avons renouvelées en augmentant la dose, en employant une toxine beaucoup plus active ; nous n'avons recommencé l'injection que plusieurs mois après l'immunisation. Malgré toutes ces tentatives, nous n'avons jamais réussi à rendre paralytiques ces animaux immunisés, ainsi qu'il résulte des expériences suivantes.

Expérience XXVI

Le 3 juin 1902, on injecte 20 cc. de sérum antidiphtérique dans le tissu sous-cutané de six chiens :

Chien loup noir, pattes jaunes, 17 kil.

Petit chien noir poil ras, 8 kil. 500.

Chien griffon noir : 17 k. 500.

Chienne rouge ; 8 k. 500.

Petite chienne noire : 8 k. 500.

Chien gris poil ras, 17 k. 500.

Le 13 juin, on injecte dans le sciatique gauche de ces six chiens 1/2 cc. de toxine B.

Le 16 juin, ces chiens sont bien portants.

Le 1er juillet, ils ne présentent toujours aucun trouble moteur ; ils n'ont pas maigri ; on leur réinjecte alors 1/2 cc. de toxine A dans le nerf sciatique.

Le 5 juillet, ils vont bien.

Le 9, on leur injecte, dans le tissu sous-cutané de la patte antérieure gauche, 1/10e de cc. de toxine B délayée dans 1 cc. d'eau distillée bouillie.

Le 19 juillet, ils sont toujours en excellent état.

Le 2 octobre, l'injection dans le nerf sciatique est renouvelée, avec de la toxine A, sans plus de résultat.

Le 26 novembre, les animaux vont bien.

Expérience XXVI *bis*

Le 29 mai 1902, on injecte 8 cc. de sérum antidiphtérique dans le tissu sous-cutané de 2 lapins adultes.

Le 6 juin, on leur injecte, dans le sciatique gauche, 1/6 de cc. de toxine B.

Le 7 juin et les jours suivants, les lapins ne présentent aucun trouble.

Le 6 juillet, l'injection est recommencée : les animaux n'en paraissent éprouver aucun inconvénient.

Le 27 août, même injection sans résultats. Le 15 septembre, les lapins sont toujours en excellent état.

De ces expériences ressort nettement l'impossibilité de déterminer, chez les animaux immunisés, des

phénomènes paralytiques par injection de toxine dans le sciatique, résultat qui permet d'attribuer à l'action de la toxine diphtérique, et non à un traumatisme local, les paralysies que l'on observe à la suite des mêmes injections chez des animaux non immunisés.

II. — Lorsqu'on injecte des doses faibles de toxine dans le sciatique gauche d'un lapin, la paralysie reste habituellement localisée à la patte correspondante ; quelquefois aussi, elle s'étend à des régions éloignées, à l'autre patte postérieure (Luisada et Pacchioni), ou à la patte antérieure du même côté.

Expérience XXVII

Injection de toxine dans le sciatique gauche. Paralysie de la patte postérieure gauche ; puis, au bout d'une quinzaine, paralysie de la patte antérieure gauche.

Le 22 juin 1902, on injecte, dans le sciatique gauche d'un lapin adulte, 1/6 de centimètre cube de toxine B. Cette injection est poussée de telle sorte que la toxine ne se répande pas dans les tissus voisins, mais qu'elle n'imprègne que le nerf. La piqûre du nerf est collodionnée, la plaie suturée au catgut.

Le 25 juin, l'*animal traîne la patte postérieure gauche ;* les jours suivants, la paralysie se complète ; le 30 juin, elle est absolue.

Le 4 juillet, apparaissent *quelques troubles moteurs de la patte antérieure gauche ;* l'animal ne peut plus s'appuyer sur elle et marche sur son moignon. Les jours suivants, cette paralysie s'accentue ; elle est à peu près complète le 15, date à laquelle on sacrifie l'animal.

Expérience XXVIII

Injection de toxine dans le sciatique droit. Evolution des phénomènes paralytiques dans l'ordre suivant : 1° Paralysie

de la patte postérieure droite ; 2° troubles sphinctériens, 3° paralysie de la patte postérieure gauche.

Le 5 juin, on injecte 1/6 de centimètre cube de toxine B dans le sciatique droit d'un lapin adulte. Le 10 juin, apparaît la *paralysie de la patte postérieure droite*. Cette paralysie se complète peu à peu ; elle reste isolée jusqu'au 9 juillet. A cette date, on constate l'existence de *troubles sphinctériens* des plus nets : le lapin perd ses matières et ses urines. Le 20 juillet, la *patte postérieure gauche* se prend à son tour, et, quand l'animal est sacrifié, le 24 juillet, il présente une paraplégie absolue.

Expérience XXIX

Injection de toxine dans le sciatique gauche. Evolution des phénomènes paralytiques en trois temps : 1° Paralysie de la patte postérieure gauche ; 2° troubles sphinctériens ; 3° paralysie de la patte postérieure droite.

Le 6 juillet, on injecte quelques gouttes de toxine B dans le sciatique gauche d'un lapin adulte. Le 10, il commence une *paralysie de la patte postérieure gauche* ; cette paralysie se complète les jours suivants. Le 24, apparaissent les *troubles sphinctériens*. Le 25 août, la *paralysie gagne la patte postérieure droite*. Le 6 septembre, date à laquelle on sacrifie l'animal, la paraplégie est absolue.

Expérience XXX

Injection de toxine dans le sciatique gauche
Mêmes accidents

Le 10 janvier 1903, on injecte III gouttes de toxine B dans nerf sciatique gauche d'un lapin adulte. Le 15, il présente une *parésie très nette de la patte postérieure gauche* Le 28, les *troubles sphinctériens* apparaissent. Le 30, la paralysie atteint la *patte postérieure droite*. Le 10 février, date à laquelle l'animal est sacrifié, la paraplégie est absolue.

Ces dernières expériences ne peuvent guère s'expliquer que par une propagation ascendante de la toxine du nerf vers la moelle. Pour que, après une injection de toxine dans le sciatique gauche, on observe une telle évolution des phénomènes paralytiques : paralysie de la patte injectée, troubles sphinctériens, puis paralysie de l'autre patte, il faut nécessairement, semble-t-il, que la toxine ait remonté jusqu'à la moelle en suivant le trajet du nerf. Cette hypothèse est la première qui vient à l'esprit en présence des résultats expérimentaux que nous venons de signaler ; c'est aussi celle qui permet le mieux, à l'heure actuelle de comprendre le rapport si singulier que l'on relève presque toujours entre le siège de l'inoculation diphtérique et celui de la paralysie consécutive. Et ainsi, à côté des paralysies généralisées dues à l'intoxication sanguine, paralysies évoluant avec rapidité et se terminant le plus souvent par la mort il faut peut-être faire une place aux paralysies frappant d'abord la région inoculée, puis s'étendant *progressivement et lentement* à partir de ce point, paralysies dues à la propagation ascendante de la toxine des nerfs périphériques vers le système nerveux central (1).

(1) A l'appui de cette hypothèse, nous ferons remarquer l'identité souvent absolue entre les paralysies produites par injection sous-cutanée et celles qui succèdent à l'injection de toxine dans les nerfs. Entre l'expérience XXIV, où les phénomènes paralytiques ont succédé à l'injection sous-cutanée de toxine, et les expériences XXVIII et XXIX, où l'injection a été faite dans le sciatique, les analogies sont frappantes. Ces faits tendent à montrer que la toxine emprunte d'abord, lorsqu'elle est introduite à petites doses dans l'économie, le trajet des nerfs périphériques.

Pour donner de cette hypothèse (1) une preuve définitive, il faudrait après avoir obtenu des paralysies éloignées par injection dans le nerf sciatique, démontrer que, si l'on coupe ce nerf immédiatement après l'injection, et au-dessus du point injecté, la paralysie ne se généralise pas. Cette contre-expérience, que M. Marie a réalisée pour le tétanos, nous n'avons pu la répéter pour la diphtérie. Nous connaissons mal, en effet, les conditions qui font que, pour une même dose de toxine injectée dans le nerf sciatique, certains animaux font seulement une paralysie de la patte injectée et d'autres une paraplégie. Dans l'impossibilité où nous nous trouvions de fixer, et, par suite, de reproduire ces conditions, nous avons cru inutile de tenter l'expérience : l'absence de généralisation de la paralysie après section du nerf au-dessus du point injecté, n'eût en effet rien prouvé puisque, même lorsqu'on laisse le nerf intact, la paralysie reste parfois localisée à la patte injectée et ne se généralise pas.

La toxine se propage donc le long des nerfs périphériques jusqu'à la moelle. Quant à savoir quelle voie elle suit, voie sanguine, espaces lymphatiques, ou fibre nerveuse elle-même, pour atteindre les centres, c'est là une question au sujet de laquelle nous ne pourrions que formuler des hypothèses, et que nous préférons laisser provisoirement sans réponse.

En résumé, au point de vue expérimental, on peut,

(1) Il n'est que juste de rappeler que cette théorie a déjà été soutenue par Luisada et Pacchioni et par Mya.

comme nous l'avons vu, obtenir toutes les formes de l'intoxication diphtérique, depuis les plus graves jusqu'aux plus bénignes, selon la dose et la virulence de la toxine injectée. On peut de plus, par injection de toxine dans le nerf sciatique, déterminer des paralysies à distance : ces paralysies montrent que la toxine diphtérique peut remonter des nerfs périphériques vers les centres nerveux et permettent ainsi de rapprocher la diphtérie du tétanos et de la rage, affections dans lesquelles la propagation ascendante, vers les centres, de la toxine déposée le long des nerfs périphériques paraît définitivement prouvée.

CHAPITRE IV

LÉSIONS HISTOLOGIQUES OBSERVÉES DANS NOS CAS EXPÉRIMENTAUX

Technique générale. — Nous nous étions tout d'abord proposé d'utiliser pour nos recherches, non-seulement les méthodes de coloration actuellement classiques en neurologie (Nissl, Weigert-Pal, Marchi), mais encore quelques techniques nouvelles, assez peu connues en France, et sur lesquelles il paraît légitime de fonder de grandes espérances : nous voulons parler de la méthode de Hans Held, et surtout de celle de Bethe et d'Apathy. La première réussit à colorer la substance achromatique de la cellule, substance que la technique de Nissl laisse absolument incolore ; la seconde met en évidence, dans les fibres et à l'intérieur même des cellules, des fibrilles primitives, fibrilles dont les altérations jouent certainement un rôle capital dans la pathogénie des troubles nerveux. Nous avons donc essayé ces nouvelles techniques et nous avons obtenu quelques résultats, du moins en histologie normale, mais appliquées à l'histologie pathologique, elles fournissent des figures dont l'interprétation est encore difficile et incertaine, et nous avons dû, faute de temps, et aussi d'expérience, les

abandonner pour nous contenter des méthodes classiques.

Voici la technique que nous avons employée, technique qui, dans ses grandes lignes, est celle que nous avons vu employer à la Salpêtrière dans le laboratoire de M. Raymond.

Pour le Nissl, des morceaux de moelle tout petits, et aussi frais que possible, sont mis directement dans l'alcool à 95°. Après un séjour de 24 heures dans cet alcool, ils sont déshydratés aux alcools et inclus dans la celloïdine.

Les pièces sont débitées en coupes fines : ces coupes sont soigneusement lavées à l'eau distillée, et plongées quelques heures, 4 à 6 pour les chiens, 1 à 2 pour les lapins dans le bleu polychrome d'Unna. Au bout de ce temps, elles sont remises à dégorger dans l'eau distillée, puis elles se décolorent dans plusieurs bains successifs du liquide de Philippe et de Gothard (alcool absolu 150 gr. ; xylol, créosote et essence de cajeput âà 50 gr.). Lorsqu'elles ont été suffisamment décolorées, on les passe dans le cajeput, puis dans le xylol ; on monte au baume de canada.

Pour le Marchi, des morceaux de moelle peu volumineux sont mis pendant huit à quinze jours dans une grande quantité de liquide de Müller ; lorsqu'ils sont suffisamment fixés, on les lave à l'eau courante, puis on les laisse, pendant quatre à cinq jours, dans la solution osmio-chromique habituelle.

On lave ensuite à l'eau courante pendant 24 heures ; on déshydrate par les alcools et l'on inclut comme

précédemment. Les coupes sont colorées à l'éosine, au van Gieson, ou examinées telles quelles, sans aucune coloration.

Nous avons assez peu employé la *méthode de Weigert*. Voici toutefois la technique que nous avons suivie. Les pièces sont mises dans le Müller jusqu'à ce qu'elles soient fixées : on les mordance ensuite en les passant pendant trois à quatre jours dans la solution suivante :

Liquide de Müller.....	100 gr.
Alun de chrôme.....	5 gr.

Faire la solution à chaud et filtrer.

On lave ensuite pendant 24 heures, on déshydrate aux alcools ; on inclut à la celloïdine comme précédemment. Les coupes, après un séjour de 24 heures dans le Müller, sont immergées quelques minutes dans une solution à 0, 25 % de permanganate, et, de là, dans le bain décolorant de Pal.

Lorsque les coupes sont suffisamment décolorées, on les passe à l'éosine ou au van Gieson, on déshydrate et on monte au baume.

Les nerfs, en état d'extension physiologique, ont été laissés de 12 à 24 heures dans une solution aqueuse d'acide osmique variant de 1/100 à 1/200. Ils ont été ensuite lavés à l'eau courante et dissociés comme à l'ordinaire.

Nous ne pouvions, cela se conçoit, examiner complètement le système nerveux de tous nos animaux ; nous avons dû faire un choix, et nous n'avons étudié histologiquement que les chiens ayant servi aux

expériences XI, XII, et les lapins ayant servi aux expériences XVIII, XXI, XXVII, XXVIII, XXIX, et XXX.

Les deux chiens examinés ont présenté, à la suite de l'injection intra-veineuse de toxine, des phénomènes très nets de paralysie ascendante. L'un, injecté les 7 et 19 mai 1902, a été frappé de paraplégie le 26; la paraplégie s'est complétée le 28; le 31, la paralysie était absolue; *elle a donc évolué en onze jours* : c'est le chien de l'expérience XI, dit encore *chien 4*. Chez le second (expér. XII), dit encore *chien 8*, les phénomènes ont marché encore plus vite : la paralysie consécutive à l'injection (injection faite le 7 mai et renouvelée le 19), a commencé le 25 au matin; elle était absolument complète le 27; *elle avait donc évolué en huit jours*.

Le lapin de l'expérience XVIII, dit encore *lapin 23*, a été injecté sous la peau de la patte antérieure droite et a présenté, quelques jours après, une monoplégie de la patte correspondante. C'est à l'autopsie de cet animal que nous avons trouvé un œdème gélatiniforme partant du point d'inoculation et remontant assez haut le long des gros vaisseaux. Un des deux lapins de l'expérience XXI (dit *lapin 27*) inoculé dans les mêmes conditions, a été frappé de la même façon, mais, à son autopsie, nous n'avons pas retrouvé la lésion précédente.

Le lapin de l'expérience XXVII (dit encore *lapin hémiplégique*) a été injecté dans le nerf sciatique gauche. Il a fait : 1° Une paralysie de la patte correspon-

dante ; 2° Une paralysie de la patte antérieure du même côté. Enfin, les lapins des expériences XXVIII XXIX et XXX ont présenté, après injection dans un sciatique, des phénomènes paralytiques évoluant dans l'ordre suivant : 1° Paralysie de la patte postérieure correspondante ; 2° Troubles sphinctériens ; 3° Paralysie de l'autre patte postérieure.

Avant d'indiquer les lésions qne nous avons trouvées dans tous ces cas, nous voudrions dire un mot de l'aspect que présente, à l'état normal, la moelle du lapin (1). Examinée après coloration par le Nissl, la moelle lombaire de cet animal montre un certain nombre de grandes cellules radiculaires du type stichochrôme, présentant, par conséquent, des chromatophiles en stries, régulièrement ordonnés autour du noyau, à la périphérie, et dans les prolongements protoplasmiques de l'élément. Le noyau est volumineux, très clair ; il renferme un ou deux nucléoles ; la membrane nucléaire est parfaitement régulière et, généralement, très facile à voir.

La substance achromatique est incolore ou très faiblement teintée ; elle apparaît alors entre les chromatophiles ou dans l'épaisseur même des prolongements. Ces cellules radiculaires se groupent de façon à former suivant les cas 2, 3, 4 colonnes cellulaires : leur nombre varie donc suivant la région examinée.

Entre ces colonnes, ou même dans leur épaisseur, se rencontrent en nombre variable des cellules fusi-

(1) La description détaillée de la moelle du chien est moins utile, celle-ci se rapprochant dans ses grandes lignes de la moelle humaine.

formes, bien plus petites que les précédentes, à prolongements peu nombreux, cellules qui paraissent appartenir au type des cellules cordonales. Leur étude ne nous a pas paru très utile, tant au point de vue normal que pathologique, étant donné l'incertitude de nos connaissances actuelles sur leur structure et leur signification fonctionnelle. Nous devons enfin signaler ce fait que la moelle des lapins jeunes présente toujours, à un degré plus ou moins marqué, une neuronophagie incontestable. Il est indispensable de ne pas oublier ce détail pour l'interprétation des lésions que nous allons étudier dans un instant.

RÉSULTATS.

§ I. PARALYSIES ASCENDANTES AIGUES

A) **Chien 8 (expérience XII)** *Foyers nécrotiques de la substance grise ; lésions cellulaires diffuses, lésions des racines antérieures et postérieures au niveau de la moelle lombaire ; lésions analogues, mais moins accusées, de la moelle cervicale ; lésions disséminées de névrite, surtout marquées sur les nerfs des membres postérieurs.*

Moelle lombaire. 1° *Nissl.* — Sur la plupart des coupes, il existe de véritables *foyers nécrotiques de la substance grise.* D'une étendue variable, ces foyers sont surtout développés dans une des deux cornes de la région lombaire et l'on peut, sur certaines coupes, en compter jusqu'à trois : un volumineux, situé dans la région moyenne, et deux autres, plus petits, situés dans la région antérieure de la corne. A leur niveau, tous les éléments habituels de la région sont frappés de nécrose: le tissu interstitiel est raréfié et remplacé par un tissu à larges mailles ; ces mailles, que bordent des restants de travées

névrogliques, sont remplies d'un exsudat amorphe ou vaguement granuleux très peu colorable ; les noyaux névrogliques et les cellules lymphatiques ont presque complètement disparu ; de ci, de là, on voit quelques granulations d'origine nucléaire, vestiges de noyaux névrogliques ayant subi une nécrose totale ; enfin, sur toute l'étendue du foyer, on ne peut apercevoir la moindre cellule nerveuse ; à la périphérie, où il est plus facile de suivre l'évolution du processus nécrosant, on retrouve trois, quatre, six cellules profondément altérées : le plus souvent atrophiées, parfois, au contraire, augmentées de volume, ces cellules présentent une achromatose absolue, de la désintégration moléculaire, de l'atrophie du noyau, lésions qui s'accompagnent fréquemment d'état chromophilique et même de karyorexis.

En plus de ces lésions circonscrites, il existe des lésions *diffuses*. Toutes les cellules sont frappées, mais avec une intensité variable. Les lésions le plus communément observées sont le gonflement des prolongements protoplasmiques et cylindraxiles et la colorabilité de la substance achromatique. Les prolongements sont si tuméfiés qu'on peut les suivre sur une très grande longueur à partir de la cellule et qu'on les rencontre souvent à l'état de filaments isolés, se croisant les uns les autres dans les espaces intercellulaires. La colorabilité de la substance achromatique est constante, mais son degré d'intensité varie avec les cas. Les noyaux présentent fréquemment, eux aussi, l'état chromophilique. Quant aux corps chromatophiles, leurs altérations sont extrêmement variées et inconstantes, le plus souvent assez légères, et il n'est pas rare de trouver des cellules dont les prolongements sont gonflés, dont le noyau et la substance achromatique sont restés colorés et qui possèdent encore des chromatophiles nombreux, volumineux, et régulièrement disposés.

Enfin, à la périphérie de certaines cellules, tant radiculaires que cordonales, on peut voir des noyaux plus ou moins nombreux, de 6 à 12 environ, groupés en couronne autour de

la cellule. De ces noyaux, les uns sont régulièrement arrondis et ont pris la substance colorante d'une façon uniforme, ce sont des lymphocytes ; les autres sont plus volumineux, plus pâles, et contiennent à leur intérieur quelques granulations de chromatine : ce sont des noyaux de névroglie. Cette neuronophagie est souvent très marquée.

2° Sur des coupes de morceaux pris au même niveau, mais traités par le *Marchi*, on retrouve les foyers précédemment décrits. Ces foyers présentent, de ci, de là, des granulations myéliniques, granulations appartenant, le plus souvent, à des tubes nerveux destinés à aller dans les racines antérieures adjacentes, mais il n'y a pas de corps granuleux interstitiels ou périvasculaires. Dans les faisceaux blancs, il existe également, au niveau de la zone d'entrée des racines postérieures et dans les fascicules isolés des racines antérieures, des foyers allongés dans le sens traversal, foyers au niveau desquels les tubes nerveux sont en pleine fonte granuleuse, et où l'on retrouve de grosses boules myéliniques, des granulations isolées de même nature et des corps granuleux.

3° Les préparations traitées par le *Weigert-Pal*, ne montrent que peu d'altérations : les fibres myéliniques de la substance grise sont bien colorées ; elles forment leur plexus habituel autour des cellules des cornes antérieures. Il faut cependant remarquer que, dans les foyers déjà décrits, ces fibres sont bien moins nombreuses qu'à l'état normal, ainsi qu'il résulte de l'examen de pièces de comparaison, mais leurs altérations sont beaucoup plus difficiles à étudier avec cette méthode qu'avec le Marchi.

Les vaisseaux de la substance grise, étudiés sur ces mêmes coupes, sont certainement dilatés, souvent distendus par le sang ; leurs gaines adventice et lymphatique sont élargies et contiennent quelquefois des granulations graisseuses, mais, sur les coupes au Marchi, il est facile de voir qu'elles ne contiennent ni grosses granulations myéliniques, ni corps granuleux bien définis.

Il n'a pas été fait de picro-carmin ni d'hématoxyline-éosine : nous n'avons donc pu étudier convenablement l'état des cellules endothéliales des différentes tuniques des vaisseaux.

La moelle cervicale, étudiée de la même façon, présente des lésions analogues, mais beaucoup moins accentuées. On y retrouve bien encore les lésions cellulaires diffuses dont il a été parlé, mais il n'y a plus de foyers de la substance grise, et les racines antérieures et postérieures ne sont plus que très peu atteintes.

Nerfs. — Les sciatiques et leurs branches ont été fixés, pendant 24 heures, dans une solution d'acide osmique à 1/100, lavés à l'eau courante, puis dissociés. Sur un grand nombre de préparations, on remarque un état particulier de la myéline : d'une façon générale, les gaines de myéline absolument noires font défaut ; qu'il s'agisse des grosses, des moyennes ou des petites gaines, la myéline a pris une coloration brun pâle facile à distinguer, même à un faible grossissement : aussi ne présente-t-elle pas, comme à l'état normal, de bande foncée périphérique et de partie claire centrale : elle est uniformément et faiblement colorée. A un fort grossissement, les fibres paraissent gonflées, si bien que les incisures de Schmitt et Lantermann ont disparu, elles sont comme effacées.

De plus, sur la plupart des gaines, et en particulier sur les petites, plus faciles à examiner, la myéline ne forme plus une couche continue, mais présente des granulations très petites, disposées en séries linéaires, longitudinales et transversales, disposition plus marquée dans les zones extrêmes que dans la zone moyenne. Cet état spécial, que nous appellerons *état tigroïde*, est la seule lésion que révèlent les dissociations : nulle part il n'existe de grosses granulations, nulle part il n'y a d'état variqueux ni d'état moniliforme des fibres.

Sur des dissociations de branches du plexus brachial gauche, les nerfs sont altérés de la même façon, mais à un

moindre degré et, quoiqu'ils aient été mis dans le même liquide osmique que les précédents, on en trouve un certain nombre dont la gaine de myéline est franchement noire dans ses parties périphériques. Les autres présentent les modifications étudiées plus haut (pâleur et gonflement uniformes, état tigroïde, etc.).

Les *muscles* n'ont pas été examinés.

Chien 4 (expérience XI). — *Pas de foyers de la substance grise. Autres lésions médullaires analogues à celles du cas précédent, mais beaucoup moins marquées ; lésions beaucoup plus considérables des nerfs ; altérations musculaires.*

Moelle lombaire. — Les grandes cellules radiculaires des cornes antérieures, étudiées par la *méthode de Nissl*, ne montrent que peu d'altérations de la substance chromatique : les chromatophiles offrent leur aspect habituel, et leur disposition générale ne semble pas modifiée ; mais un certain nombre de cellules ont fixé la matière colorante avec beaucoup plus d'intensité qu'à l'état normal, leur substance achromatique est restée colorée, et leur noyau apparaît sous la forme d'un ovoïde fortement teinté. De plus, au niveau de certaines cellules, tant radiculaires que cordonales, on aperçoit de nombreux noyaux groupés plus ou moins régulièrement autour de l'élément ; de ces noyaux, les uns sont arrondis ou légèrement ovalaires : ce sont des lymphocytes, les autres sont plus gros, plus clairs, avec quelques granulations de chromatine à leur intérieur : ce sont des noyaux de névroglie. Ces noyaux se bornent, le plus souvent, à entourer la cellule ; d'autres fois, ils pénètrent à son intérieur, et, de place en place, on peut en voir un ou deux logés dans le corps de la cellule elle-même. Quelques prolongements cellulaires paraissent anormalement tuméfiés.

L'endothélium des vaisseaux, étudié sur des coupes colorées à l'hématoxyline-éosine, ne paraît pas présenter de grosses altérations.

Sur des coupes traitées par la *méthode de Marchi*, on ne voit que quelques granulations diffuses. Les racines antérieures, surtout dans leurs filets de la substance grise, présentent les mêmes lésions que celles du chien 8, mais les racines postérieures, étudiées au niveau de leur zone d'entrée, sont intactes.

Moelle cervicale. — Les coupes traitées par la méthode de Nissl montrent des lésions analogues à celles de la moelle lombaire : état chromophilique, neuronophagie, tuméfaction des prolongements, mais beaucoup moins accusées. Sur les coupes traitées selon la méthode osmio-chromique, on retrouve quelques granulations diffuses, probablement artificielles, mais les filets destinés à former les racines antérieures sont intacts, aussi bien dans leur trajet à travers la zone fondamentale du cordon antéro-latéral que dans la substance grise. Il en est de même des racines postérieures au niveau de leur zone d'entrée.

Nerfs. — Sur des dissociations du sciatique poplité externe gauche, on peut voir un grand nombre de tubes nerveux dont les gaines de myéline sont extrêmement pâles, grêles et granuleuses. Beaucoup de ces fibres présentent une dispositior moniliforme des plus typiques, la myéline formant des amas volumineux au niveau de certaines parties, qu'ils dilatent, et manquant presque complètement en d'autres parties. De plus, l'état tigroïde est beaucoup plus prononcé que dans le cas précédent, si bien que presque toute la myéline se présente sous forme de granulations très fines disposées en séries longitudinales et transversales, remplissant aussi bien les parties périphériques que les parties centrales de la gaine.

Sur quelques dissociations colorées par le picrocarmin, les noyaux ne paraissent pas être en voie de prolifération et la masse protoplasmique des segments interannulaires n'est pas sensiblement hypertrophiée.

D'une façon générale, ces altérations ne semblent pas évoluer suivant le type segmentaire ; les tubes nerveux sont

atteints sur toute leur longueur, et l'on peut retrouver, sur plusieurs segments consécutifs, les altérations que nous venons de décrire.

Les différents nerfs des membres antérieurs montrent, après dissociation, des lésions analogues, mais moins avancées.

Un certain nombre de nerfs des membres ont été traités par la méthode de Marchi et examinés sur des coupes longitudinales et transversales. L'interprétation de ces coupes est particulièrement difficile, les gaines de myéline s'étant, au contact de l'eau de la liqueur de Müller, tuméfiées et disloquées par places ; cependant, il existe un grand nombre de granulations pathologiques différemment réparties dans les gaines, sans corps granuleux interstitiel ou périvasculaire. Ces altérations sont plus marquées au niveau des nerfs des membres postérieurs (sciatique, sciatique poplité interne, etc.) qu'au niveau des nerfs des membres antérieurs (radial, cubital).

Muscles. — Différents muscles de membres postérieurs (biceps fémoral, soléaire, grand fessier, etc.) ont été traités par le Marchi. Examinés sur des coupes, la plupart présentent des fibres tuméfiées ; dans ces fibres, les disques et les fibrilles sont chargés de granulations que colore en noir l'acide osmique, granulations rangées très régulièrement en séries longitudinales et transversales, et donnant, de ce fait, à la fibre un aspect très spécial. Sur des coupes heureuses, où l'on peut suivre la même fibre sur une certaine longueur, on remarque que cet aspect n'existe pas sur toute la continuité de la fibre : il disparaît à certains niveaux pour reparaître à d'autres.

Certains *nerfs intra-musculaires* présentent des granulations intra-tubulaires noirâtres en plus grand nombre qu'à l'état normal.

§ II. — MONOPLÉGIES PAR INJECTION SOUS-CUTANÉE DE TOXINE

Lapin 23 (Expér. XVIII). *Lésions cellulaires diffuses de la moelle cervicale. — Lésions parenchymateuses de tous les nerfs de la patte injectée.*

Moelle cervicale. La moelle cervicale présente des lésions cellulaires diffuses. Aucune cellule n'est franchement normale : on retrouve des deux côtés, et d'une façon sensiblement égale pour chaque côté, des lésions multiples (désintégration moléculaire, atrophie aiguë, gonflement hypertrophique de la cellule, altérations nucléaires, chromatolyses). Mais les lésions sont ici beaucoup moins avancées que dans les cas précédents : les cellules sont moins fortement désintégrées et surtout les altérations nucléaires — chromophilie, atrophie du noyau —, font presque complètement défaut.

Les racines cervicales, étudiées par la méthode de Marchi, ne paraissent pas très malades, mais il convient de faire observer qu'il en existe très peu autour de la moelle et que la plupart des fascicules, étant coupés obliquement, sont d'une étude un peu délicate.

Nerfs. — Les nerfs du membre injecté ont tous été examinés. Le cubital présente une fonte granuleuse presque totale de ses fibres ; les autres nerfs pris au-dessous de l'endroit injecté présentent des lésions moins accusées, quoique parfois très marquées.

Lapin 27 (Expér. XXI). — La partie du nerf radial située *au-dessous* de l'endroit injecté a subi, dans la plupart de ses fibres, une fonte granuleuse totale. Le cubital à l'avant-bras présente des lésions analogues, mais moins marquées, lésions que l'on peut encore retrouver sur les nerfs situés *au-dessus* de la zone injectée.

§ III. — PARALYSIES ÉLOIGNÉES A LA SUITE D'INJECTION DE TOXINE DANS LE SCIATIQUE GAUCHE

Lapin paraplégique (expér. XXVIII). — *Lésions cellulaires diffuses de la moelle lombaire ; dégénération unilatérale des filets d'une ou deux racines postérieures au niveau de leur zône d'entrée dans la moelle.*

Chez ce lapin, la moelle lombaire a seule été examinée. Traitées par la méthode de *Nissl*, les coupes de cette région montrent toutes des altérations cellulaires incontestables, altérations portant surtout sur les grandes cellules radiculaires.

D'une façon générale, quel que soit le groupe cellulaire examiné, il est impossible de rencontrer un seul élément absolument normal ; en d'autres termes, il n'existe aucune cellule dont les chromatophiles, le noyau, la substance achromatique et les prolongements répondent exactement au type qui doit être considéré comme le type normal (*Aequivalent bild* de Nissl), mais les altérations cellulaires sont loin d'être toutes du même type, et il faudrait presque examiner une à une chaque cellule pour donner, des lésions observées dans ce cas, une description absolument adéquate à la réalité.

Certaines cellules n'ont plus leur homogénéité habituelle ; elles sont comme craquelées, fissurées et se composent de particules alternativement colorées et décolorées ; souvent il y a achromatose absolue, généralisée aux chromatophiles, à la membrane nucléaire et aux nucléoles ; l'élément est généralement petit, atrophié, les prolongements sont peu nombreux. Cet état de *désintégration moléculaire* est relativement fréquent.

D'autres cellules sont plus volumineuses qu'à l'état normal, colorées en masse, aussi bien dans leurs chromatophiles que

dans leur masse achromatique, souvent même dans leur masse nucléaire, mais celle-ci n'est jamais aussi colorée que le protoplasma proprement dit, si ce n'est que, fréquemment, la zone immédiatement périnucléaire se colore avec une grande intensité. Sur ces cellules, qui sont ainsi atteintes de *gonflement hypertrophique*, il existe toujours un certain degré de chromatolyse.

On voit aussi des cellules qui ont diminué de volume et surtout pâli d'une façon excessive dans toutes leurs parties, au point de ne plus constituer qu'une masse faiblement teintée dans laquelle il est très difficile de discerner les détails habituels de structure. Cette *atrophie cellulaire* est beaucoup plus rare que les formes anatomiques précédentes.

Les états lésionnels précédents se compliquent souvent d'*altérations nucléaires* ; il existe alors un état chromophilique très marqué du noyau, état qu'accompagne une atrophie considérable de la masse nucléaire qui perd au moins les deux tiers de son volume. Lorsque ces altérations se rencontrent sur une cellule déjà frappée d'atrophie aiguë, on a, à une certaine période du processus, un élément très pâle, petit, peu chargé en chromatophiles, et dont le centre présente un gros nucléole fortement teinté, entouré d'une bande étroite de substance nucléaire devenue chromophilique, et séparée du reste du protoplasma par une zone très claire dans laquelle on ne découvre aucun détail de structure avec la technique employée. Ces altérations du noyau sont assez rares, et il faut parfois examiner avec minutie plusieurs cellules avant de les découvrir.

Les *chromatolyses* s'associent toujours à des degrés divers, et, sous des formes anatomiques variées, aux altérations précédentes ; jamais les corps chromatiques ne sont absolument intacts : ils sont plus petits et plus pâles que normalement, ainsi qu'il résulte de l'examen de pièces de comparaison ; leur nombre absolu a diminué, et, de plus, chacun des grains qui les constituent paraît avoir subi lui-même une notable

réduction de volume. Envisagées spécialement au point de vue de leur topographie, ces chromatolyses sont généralement diffuses, et ne paraissent que rarement se localiser à la périphérie de la cellule : elles ne semblent pas proportionnées à l'intensité de l'altération cellulaire. Enfin, il existe une neuronophagie évidente, neuronophagie d'autant plus marquée que les éléments paraissent plus atteints ; elle paraît être due plus aux noyaux lymphocytaires qu'aux noyaux de névroglie, et ceux-ci n'interviennent qu'exceptionnellement dans le processus.

Un segment de un centimètre environ de la moelle lombaire a été mis directement dans le Müller et traité par le *Marchi*. La plupart des coupes qui proviennent de ce segment ne présentent rien d'anormal, mais quelques-unes, qui répondent à sa partie moyenne, sont manifestement lésées. Sur toutes les coupes correspondant à la zone de pénétration d'une à deux racines postérieures, on trouve *d'un seul côté* de la moelle des boules noires disposées en séries, sur la plupart des filets radiculaires postérieurs, que ces filets soient étudiés dans leur zone d'entrée (zone cornu-radiculaire) ou dans leur trajet à travers les cornes postérieures jusqu'au tour des cellules des cornes antérieures (faisceau sensitivo-réflexe de Kölliker). Ces boules noires sont certainement placées dans l'épaisseur des filets radiculaires eux-mêmes, comme le montrent leur siège, leur topographie, leur aspect en série et leur disposition générale : elles indiquent incontestablement une fonte granuleuse de la myéline des racines correspondantes.

Les nerfs et les *muscles* n'ont pu être examinés.

Lapin paraplégique (Exp. XXIX). — Les principaux nerfs des membres postérieurs ont été fixés à l'acide osmique à 1 %, puis dissociés. Ils présentent presque tous des lésions, lésions qui sont surtout accusées au niveau du sciatique poplité interne et du saphène externe

gauches. Sur ces deux nerfs, il existe une fonte granuleuse presque totale des gaines de myéline : ces gaines sont, par endroits, distendues par de grosses boules noires, de telle sorte qu'elles offrent successivement des dilatations et des rétrécissements. Il est impossible, sur ces préparations, qui n'ont été traitées que par l'acide osmique, de dire quel est l'état du cylindraxe et du protoplasma du segment, et de savoir s'il y a ou non multiplication des noyaux. Le sciatique poplité interne droit est au contraire assez altéré, ces altérations étant intermédiaires à celles du sciatique poplité interne gauche et à celles du sciatique poplité externe du même côté.

Lapin paraplégique (exp. XXX). — *Lésions unilatérales de la moelle. Dégénération très marquée de la partie extra-arachnoïdienne des racines antérieures. Lésions moins avancées, mais évidentes du ganglion. Dégénération ascendante du cordon postérieur correspondant.*

La moelle sacro-lombaire, seule examinée, a été traitée par le Marchi. Sur les coupes correspondant à la partie la plus inférieure de la moelle, il existe des lésions évidentes des racines antérieures et des ganglions. Ces lésions, *qui sont nettement unilatérales*, prédominent au niveau des racines antérieures, dont elles frappent surtout la portion extra-arachnoïdienne. A cet endroit, les racines contiennent de très nombreuses boules noires qui sont certainement situées dans l'épaisseur des tubes nerveux eux-mêmes, ainsi que le montrent leur topographie, leur aspect sérié, leur disposition générale : elles indiquent nettement une fonte granuleuse de la myéline des racines correspondantes.

Mêmes lésions, mais plus discrètes, dans le ganglion du même côté. En diverses régions du ganglion, et particulièrement dans la région postérieure, existent d'assez nombreuses boules noires qui, présentant les mêmes caractères qu'au niveau des racines antérieures, doivent posséder la même signification pathologique.

Sur les coupes supérieures, on constate une dégénération marquée d'un des cordons postérieurs. Juste au-dessus du ganglion, les boules noires sont réparties à peu près également dans toute l'étendue du cordon ; elles sont relativement nombreuses. Plus haut, elles deviennent de plus en plus rares. On en retrouve cependant jusque sur les coupes les plus élevées. Ces lésions caractérisent évidemment une dégénération ascendante d'un des cordons postérieurs.

Lapin hémiplégique (exp. XXVII). — *Lésions médullaires unilatérales. Fonte granuleuse des nerfs de la patte postérieure gauche et de certains nerfs de la patte antérieure du même côté.*

Il existe, dans la *moelle cervicale*, des altérations *unilatérales* très nettes. D'un côté, surtout dans le noyau le plus important de la corne antéro-externe, les cellules sont intactes comme nombre et comme structure générale ; par contre, dans le noyau symétrique du côté opposé, elles sont gonflées, plus volumineuses qu'à l'état normal et présentent de la chromatolyse diffuse.

Les principaux nerfs des pattes postérieure et antérieure gauches ont été fixés à l'acide osmique à 1% et dissociés. Les dissociations du sciatique poplité externe gauche montrent une énorme fonte granuleuse de toutes les fibres : celles-ci sont alternativement distendues et rétrécies, les parties dilatées correspondant à des régions où sont accumulées de grosses boules de myéline, les parties rétrécies à des régions où la myéline a absolument disparu. Il est difficile, sur ces dissociations simplement fixées par l'acide osmique, de dire l'état du cylindraxe et du protoplasma de chaque segment interannulaire, de savoir s'il y a ou non multiplication de noyaux. Le *sciatique poplité interne gauche* est beaucoup moins lésé.

Du côté de la patte antérieure gauche, le cubital, le radial et le médian ont été examinés. Le *radial* est surtout atteint et

présente, sur nombre de gaines, une fonte granuleuse incontestable de la myéline : cette fonte, tout en étant beaucoup plus accentuée que sur le nerf sciatique poplité interne gauche, est cependant moins marquée que sur le sciatique poplité externe du même côté.

Telles sont les lésions que nous avons observées dans nos cas expérimentaux (1) : il s'agit maintenant de les interpréter.

La tâche est d'autant plus difficile que l'anatomie pathologique des paralysies diphtériques soulève un grand nombre de questions capitales, questions qui ont été très différemment résolues par les divers auteurs. Ces paralysies sont-elles dues à des lésions méningées, musculaires, ou névritico-médullaires ? et, s'il est vrai que, le plus souvent, ce sont ces dernières altérations qui prédominent, quels sont leurs rapports réciproques : la névrite est-elle secondaire à la myélite ? les lésions médullaires ne sont-elles que la conséquence, la réaction à distance des lésions de névrite ? ou ces deux ordres de lésions sont-ils simultanés et indépendants ? Nous avons vu plus haut, dans notre premier chapitre, que toutes ces opinions ont été soutenues et que, à l'heure actuelle, il régnait les plus grandes incertitudes sur les lésions fondamentales de la paralysie diphtérique.

Nous n'avons pas la prétention, dans ce travail, de résoudre tous les problèmes que nous venons de soulever : pour aboutir, dans le temps dont nous dispo-

(1) Le lapin de l'expérience XXIV présentait, du côté de la moelle lombaire, des lésions analogues à celles du lapin paraplégique XXVIII.

sions, à un résultat utile, nous avons dû sérier les questions et nous ne pouvons guère, aujourd'hui, apporter d'éléments nouveaux qu'en ce qui concerne les points suivants : 1° lésions cellulaires ; 2° lésions névritiques et musculaires.

Les **lésions cellulaires** sont absolument constantes : leur intensité seule varie et l'on peut rencontrer, suivant les cas, ainsi que nous l'avons vu, les états lésionnels suivants : chromatolyses, gonflement hypertrophique, désintégration moléculaire, atrophie aiguë de la cellule, altérations nucléaires.

Dans le *gonflement hypertrophique*, l'élément est volumineux, coloré en masse tant dans ses chromatophiles que dans sa masse achromatique, souvent même dans sa masse nucléaire, qui se condense pour former autour du nucléole un halo vivement coloré. Cet état lésionnel s'accompagne presque toujours d'un certain degré de chromatolyse.

La *désintégration moléculaire* est fréquente et nous la trouvons notée dans la plupart des cas : elle consiste en une transformation spéciale de la cellule qui a perdu son homogénéité habituelle, est devenue comme craquelée, fissurée : les chromatophiles, la membrane nucléaire et le nucléole ne se colorent plus ; la cellule est rapetissée, atrophiée, elle a perdu la plupart de ses prolongements.

L'atrophie de la cellule correspond assez exactement à ce que Nissl a décrit sous le nom de *Zellschwund*, c'est-à-dire que la cellule diminue de volume,

et surtout pâlit dans toutes ses parties, de façon à ne plus constituer qu'une masse faiblement teintée dans laquelle il est très difficile de discerner les détails habituels de structure. Cette forme anatomique est certainement moins fréquente que les précédentes.

Les *altérations nucléaires* se rencontrent surtout dans l'atrophie aiguë de la cellule et dans la désintégration moléculaire, états qu'elles semblent venir compliquer à une période avancée de leur évolution : ces altérations consistent essentiellement en une chromophilie très marquée (colorabilité excessive par les matières basiques) ; cette chromophilie s'accompagne d'une atrophie considérable de la masse nucléaire qui perd au moins les deux tiers de son volume. Lorsque cette lésion vient compliquer l'atrophie aiguë de la cellule, on a, à une certaine période du processus, un élément très pâle, petit, peu chargé en chromatophiles. Le centre de cet élément présente un gros nucléole fortement teinté, entouré d'une bande étroite de substance nucléaire devenue chromophilique et séparé du reste du protoplasma, lui aussi très malade, par une zone claire dans laquelle, avec les techniques employées, on ne peut découvrir aucun détail de structure. Ces altérations nucléaires sont rares, et il faut parfois examiner avec soin plusieurs cellules avant de les rencontrer.

Quant aux *chromatolyses*, elles s'associent à des degrés divers, et sous des formes anatomiques variées, aux altérations précédentes. Jamais les corps chromatiques ne sont absolument intacts ; d'une façon géné-

rale, ils sont plus petits et plus pâles qu'à l'état normal ; leur nombre absolu a diminué, et, de plus, chacun des grains qui les constituent paraît avoir subi lui-même une notable réduction de volume.

Envisagées spécialement au point de vue de leur topographie, ces chromatolyses sont généralement diffuses et ne paraissent que rarement se localiser à la périphérie de l'élément : elles ne semblent pas proportionnées à l'intensité de l'altération cellulaire.

Nous ajouterons enfin la *neuronophagie*, neuronophagie très marquée dans certains de nos cas, et à laquelle prennent part à la fois lymphocytes et noyaux de névroglie.

Bien qu'il soit toujours difficile de préciser le pronostic réservé à la cellule atteinte de telle ou telle lésion, nous pouvons, en nous fondant sur les recherches faites par nombre d'auteurs et en particulier par Nissl, établir approximativement le degré de gravité de chacun des états précédents. La désintégration moléculaire et l'atrophie aiguë, surtout lorsqu'elles s'accompagnent d'altérations nucléaires, comportent un pronostic des plus graves, et l'on peut dire que les cellules atteintes de ces lésions sont presque fatalement vouées à la disparition totale. D'autres états, comme le gonflement hypertrophique, présentent une gravité moindre et sont certainement compatibles avec un retour de la cellule à l'état normal. Enfin, pour la signification pathologique à attribuer à la neuronophagie, il convient d'être un peu réservé, car,

si elle manque chez le chien, elle paraît exister normalement, quoique à un faible degré, chez le jeune lapin : il n'y aurait donc, entre l'état normal et l'état pathologique, qu'une différence de quantité.

Il nous reste à voir comment ces lésions cellulaires se sont présentées dans chacun de nos cas.

Ces lésions sont maxima dans les cas de paralysie ascendante aiguë et, en particulier, chez le *chien 8*. Il existe dans la moelle lombaire de ce chien de *véritables foyers de la substance grise*, foyers à l'intérieur desquels il n'y a plus trace d'éléments nerveux, tandis qu'à leur périphérie on voit quelques rares cellules atrophiées, frappées d'achromatose absolue, présentant de la désintégration moléculaire, de l'atrophie et de la chromophilie du noyau.

En plus de ces lésions circonscrites, il existe des lésions diffuses de gonflement hypertrophique, de chromophilie et de neuronophagie. Ces altérations sont surtout accusées à la région lombaire ; elles sont beaucoup moins marquées à la région cervicale.

Le *chien 4* présente des lésions analogues, mais d'intensité moindre : il n'y a plus de foyers de la substance grise, mais seulement des altérations cellulaires diffuses : chromophilie, gonflement hypertrophique, etc. Ces altérations sont, elles aussi, beaucoup plus accusées à la région lombaire qu'à la région cervicale.

Dans le cas du *lapin paraplégique* XXVIII, les lésions cellulaires observées au niveau de la moelle lombaire sont de deux ordres : les unes (gonflement hyper-

trophique, chromatolyses) sont relativement peu graves et facilement réparables ; les autres (atrophie aiguë de la cellule, désintégration moléculaire, etc.) présentent au contraire une extrême gravité, surtout lorsqu'elles s'accompagnent d'altérations nucléaires. Ce qu'il faut encore remarquer, dans ce cas, c'est l'extrême diffusion des lésions : tous les éléments sont atteints, aussi bien cellules radiculaires que cellules cordonales dans chacun des groupes de la substance grise, et les altérations sont aussi avancées d'un côté que de l'autre.

Il n'en est plus de même chez le *lapin hémiplégique* (exp. XXVII). Ici les lésions sont nettement unilatérales, fait qui explique au mieux les symptômes observés pendant la vie : elles sont d'ailleurs assez peu accusées, et consistent simplement en gonflement hypertrophique et en chromatolyses. Chez le *lapin monoplégique* (exp. XVIII), les lésions sont analogues, et l'on ne trouve que rarement la désintégration moléculaire, l'atrophie cellulaire aiguë et les altérations nucléaires.

En somme, les altérations cellulaires sont constantes dans nos cas expérimentaux : surtout marquées chez les chiens 4 et 8, elles sont encore très intenses chez le lapin paraplégique ; elles sont minima chez les lapins hémiplégique et monoplégique. Si nous essayons de rapprocher ces résultats histologiques des résultats expérimentaux, nous arriverons à cette conclusion que *les lésions cellulaires sont surtout marquées dans l'intoxication sanguine, qu'elles sont,*

au contraire, beaucoup plus faibles dans les cas où la toxine a agi d'abord localement, qu'elle ait été introduite dans le tissu sous-cutané ou dans les nerfs.

Nous aurions voulu pouvoir donner l'état des autres parties de la moelle : névroglie, canal central, vaisseaux. Les coupes que nous avons faites ne nous permettent pas encore de donner des indications suffisamment précises à ce sujet, et nous nous bornerons à étudier **l'état des racines** d'après les résultats fournis par le Marchi.

Comme précédemment, ce sont surtout les chiens 4 et 8, et particulièrement le chien 8, qui présentent les plus grosses lésions. Dans ce dernier cas, on trouve, sur le trajet des filets destinés à aller constituer les racines antérieures et sur les racines postérieures, au niveau de leur zone d'entrée dans la moelle, de grosses boules myéliniques, des granulations isolées de même nature et des corps granuleux. Il existe donc de la radiculite antérieure et postérieure, radiculite beaucoup plus marquée à la région lombaire qu'à la région cervicale.

Le chien 4 présente des lésions analogues, mais moins intenses, et localisées aux racines antérieures, les racines postérieures étant intactes.

Quelle signification faut-il attribuer à ces lésions des racines antérieures ? On pourrait supposer une action simultanée de la toxine sur les grandes cellules radiculaires et sur leurs prolongements cylindraxiles, mais le fait que ces lésions sont localisées permet plutôt de les considérer comme secondaires

aux altérations de la cellule d'origine. *Il y aurait donc*, si l'on admet cette hypothèse, *myélite primitive, et radiculite consécutive.*

Très intéressants sont les résultats fournis par le Marchi chez nos lapins paraplégiques. On se rappelle que la moelle lombaire de l'un d'eux présente, *d'un seul côté, une fonte granuleuse incontestable de tous les filets d'une ou deux racines postérieures, que, chez un autre, il existe des lésions dégénératives évidentes d'un ganglion lombaire et, au-dessus de ce ganglion, une dégénération ascendante du cordon postérieur correspondant.* Quelle est la cause de ces lésions ?

Bien que l'on ait maintes fois insisté sur les causes d'erreur de la méthode de Marchi, il ne nous paraît pas qu'il s'agisse là de lésions artificielles. Dans le premier cas, les boules de myéline correspondent si bien comme siège et comme direction, au trajet des racines postérieures ; elles sont si régulièrement disposées dans le second qu'il est difficile de leur dénier une signification pathologique : elles caractérisent un état lésionnel dont il convient de déterminer la nature.

A ce sujet, il n'y a guère que deux hypothèses possibles. L'une rattache les altérations ganglionnaires et radiculaires à une dégénération rétrograde partie du point injecté ; l'autre explique ces altérations par l'existence d'une névrite ascendante.

La théorie de la dégénération rétrograde semble acceptable *a priori* : elle soulève cependant une objection grave. Généralement, les lésions qui la consti-

tuent sont peu marquées ; elles sont au maximum au niveau du foyer initial et s'éteignent assez rapidement au-dessus de lui (A. Gombault et Cl. Philippe). Comment expliquer dès lors que, dans ce cas, elles soient encore aussi intenses à une distance considérable du point traumatisé ?

La théorie de la névrite ascendante consiste à admettre que la toxine, injectée dans le nerf sciatique gauche, a progressé peu à peu en remontant le long de ce nerf, qu'elle a fini par atteindre les racines, et, par leur intermédiaire, la moelle elle-même. Elle rend évidemment compte et des symptômes et des lésions observés dans nos cas. Doit-elle être acceptée sans restrictions ?

Nous ne le pensons pas. Pour pouvoir affirmer, dans nos cas, l'existence d'une névrite ascendante, il nous faudrait pouvoir montrer : *a)* la dégénération du nerf sciatique gauche : *b)* les altérations des cellules ganglionnaires et *c)* la dégénération des racines postérieures du même côté. Or, nous n'avons pu examiner le système nerveux périphérique, et, quant aux cellules ganglionnaires, leurs altérations nous ont paru trop douteuses dans le seul cas où nous les avons étudiées (expérience XXVIII) pour que nous osions les faire entrer en ligne de compte. — Il nous faudrait aussi prouver que les lésions des cordons postérieurs sont bien d'ordre inflammatoire, et non trophique.

On a vu que, dans le second de nos cas, les racines antérieures sont atteintes surtout au niveau des gan-

glions, c'est-à-dire en dehors de l'espace sous-arachnoïdien. (1) Ne pourrait-on admettre, dès lors, que la toxine n'est remontée que jusqu'au ganglion et à la partie extra-arachnoïdienne des racines antérieures, qu'elle a été arrêtée là par la séreuse arachnoïdienne, que, par suite, les lésions des racines et des cordons postérieurs ne représentent que des dégénérations trophiques liées aux altérations des cellules ganglionnaires.

En l'absence de résultats histologiques nous permettant de réfuter cet argument, il nous semble difficile d'affirmer, dans nos cas, l'existence d'une névrite ascendante. Nous dirons donc que cette hypothèse est celle qui explique le mieux les faits (2), qu'elle nous semble très vraisemblable, mais qu'elle n'est pas encore histologiquement démontrée.

En somme, les lésions de radiculite sont surtout marquées dans la paralysie ascendante ; elles frappent surtout les racines antérieures, quelquefois aussi les postérieures.

Les **lésions névritiques** sont, elles aussi, d'intensité très variable : elles sont diffuses, mais peu marquées, dans nos deux cas de paralysie ascendante,

(1) V. les considérations anatomiques développées dans le très intéressant travail de MM. Thomas et Hauser sur les *lésions radiculaires et ganglionnaires du tabes, Nouvelle Iconog. de la Salpetrière, juillet-août 1902.*

(2) La théorie de la névrite ascendante n'est pas une simple vue de l'esprit. Elle s'appuie sur les faits cliniques de Gilles de la Tourette et Chipault, Marinesco, de Majewska, Kausch, Flatau, sur les expériences de Tiesler, de Feinberg, Klemm, Niedick, Homen, A. Marie, di Vestea et Zagari, Nocard, Roux, sur les recherches cliniques et expérimentales de M. Guillain.

et consistent surtout en un état spécial de la gaine myélinique, état que nous avons décrit sous le nom *d'état tigroïde*.

Cet état tigroïde est-il bien d'ordre pathologique ? Pour élucider cette question, nous l'avons recherché sans le trouver sur nombre de chiens et de lapins normaux : les nerfs de ces animaux présentent quelquefois un aspect analogue, mais beaucoup moins net, beaucoup moins typique, et jamais nous n'avons vu, sur des nerfs normaux, un état tigroïde aussi accusé que chez le chien 4, par exemple. Nous conclurons donc, avec les réserves d'usage, que l'état tigroïde est bien une altération, altération d'ailleurs légère, puisque les muscles ne présentent que des lésions peu accusées comme chez le chien 4. Cette altération paraît se rencontrer surtout lorsqu'il y a lésion des cellules radiculaires.

Quant aux lésions névritiques observées dans les autres cas, tantôt elles consistent en état tigroïde, tantôt elles vont plus loin et aboutissent à la fonte granuleuse de la myéline. Signalons ces deux faits importants que *le lapin* 27 (*exp. XXI*), *injecté dans le tissu sous-cutané de la patte antérieure droite, présente une fonte granuleuse incontestable des nerfs* **au-dessus** *de l'endroit injecté* et que *le lapin hémiplégique, injecté dans le sciatique gauche, présente les mêmes lésions* **au niveau des nerfs de la patte antérieure du même côté.** Ces faits plaident encore en faveur de la névrite ascendante.

De cet exposé anatomo-pathologique découle une

première conclusion, c'est que, *dans les paralysies qui sont le fait d'une intoxication sanguine, il y a surtout des lésions centrales*, lésions allant des altérations cellulaires les plus variées à la formation de véritables foyers. Autant qu'on puisse l'affirmer, *ces lésions centrales sont primitives, et déterminent, du côté des nerfs et des muscles, les troubles trophiques que nous avons décrits :* ce n'est là qu'une hypothèse, mais elle explique d'une façon satisfaisante les résultats de l'examen anatomique.

Reste à savoir si les paralysies localisées, et en particulier les monoplégies, sont d'origine centrale ou si elles relèvent d'un processus purement local. Si l'on veut bien se rappeler que, dans tous les cas de paralysies localisées, nous avons trouvé des lésions médullaires, et que les nerfs sont malades non pas seulement *au niveau* ou *au-dessous* de la région injectée, mais aussi *au-dessus* (lapin 27), on comprendra qu'il soit difficile d'attribuer tous les troubles observés à une lésion purement locale ; et, bien que, là encore, il faille garder quelque réserve et penser à une dégénération rétrograde possible, on peut, croyons-nous, dire que *dans les monoplégies consécutives à une injection sous-cutanée de toxine, il y a beaucoup de chances pour que la lésion n'ait pas été purement locale.* Au reste, les lésions unilatérales de la moelle cervicale, et la dégénération wallérienne des nerfs du membre antérieur gauche observées chez le lapin hémiplégique, consécutivement à une injection de toxine dans le sciatique gauche (exp. XXVII), la dégé-

nération wallérienne des nerfs du membre postérieur droit à la suite d'injection de toxine dans le sciatique gauche (expér. XXIX) montrent, sans contestation possible, le rôle des lésions médullaires dans la production des phénomènes paralytiques. Nous conclurons donc, là encore, *qu'à la suite d'injection de toxine dans le nerf sciatique, les phénomènes paralytiques éloignés que l'on observe relèvent de lésions centrales.*

CONCLUSIONS

Dans ce travail, nous nous sommes proposé de réaliser des paralysies expérimentales aussi semblables que possible aux paralysies humaines, c'est-à-dire des paralysies localisées, qui se cantonnent exclusivement à la région primitivement frappée par la diphtérie, et des paralysies généralisées qui débutent constamment par cette région.

Au **point de vue expérimental**, nous avons, suivant la dose de toxine injectée et la résistance du terrain, obtenu toutes les formes de l'intoxication diphtérique, formes que l'on peut ainsi ranger par ordre de gravité décroissante : *intoxication suraiguë sans paralysie*, — *paralysies ascendantes aiguës*, — *paralysies généralisées débutant par la région inoculée et s'étendant progressivement*, — *paralysies localisées*. Nous avons essayé de montrer que, des formes les plus graves, que représente l'intoxication suraiguë sans paralysie, aux formes les plus bénignes, c'est-à-dire aux paralysies localisées, tous les intermédiaires sont possibles, qu'entre les unes et les autres, il n'y a qu'une question de degré.

Nous avons ensuite cherché à élucider la cause du rapport topographique si remarquable que l'on observe

entre l'inoculation diphtérique primitive et la paralysie consécutive, et nous avons montré que ce rapport peut, au moins expérimentalement, s'expliquer par la propagation ascendante de la toxine le long des nerfs périphériques : ce fait paraît devoir jeter un jour nouveau sur la pathogénie des paralysies humaines et permet de rapprocher la diphtérie d'autres infections générales, comme la rage et le tétanos.

Au **point de vue histologique**, les *paralysies expérimentales à forme de paralysie de Landry* paraissent dues à des lésions centrales, lésions pouvant aller jusqu'à la formation de véritables foyers de la substance grise ; les *paralysies localisées* semblent également relever de lésions centrales, lésions beaucoup moins accusées que dans le cas précédent, mais incontestables cependant ; enfin, *certaines paralysies à distance, obtenues par injection de toxine dans le nerf sciatique*, semblent pouvoir être rattachées à une névrite ascendante.

Vu :
Le Président :
RAYMOND.

Vu :
Le Doyen :
DEBOVE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

§ I. — Lésions de méningite

Archambault. — *Union médicale*, 1878.

Barth et Déjerine. — Un cas de méningite bulbaire chez un malade atteint de paralysie diphtérique du voile. *Arch. de Physiol,* 1880., p. 673.

Buhl. — Einiges über Diphterie. *Zeistchr. für Biol.* 1867, p. 354.

Humphrey. — Diphtérie, hémiplégie, méningite suppurée de la région temporale, *Brit. med. Journ.*, 4 Juillet 1863.

M. Jaffé. — *Schmidt's Jahrb*, 1868.

Œrtel. — *Arch. f. klin. Med.* VIII, 1871.

Pierret et Millard. — in Sainclair, *Th. de Lyon*, 1879.

Sainclair. — Contribution à l'étude de la pathogénie de la paralysie diphtérique. *Th. Lyon* 1879.

§ II. — Tétanie

Baginski. — Symptômes tétaniques dans la diphtérie. *Deutsch. Med. Wochens*, 1893.

Box. — Ataxie et tétanie transitoires post-diphtér., *St-Thomas Hosp. Rep.*, vol. 28.

Irving-Snow. — Diphtérie avec trismus permanent et opisthothonos. Pseudo-tétanos d'Escherich. *Amer. Journ. of the med. Sc.*, déc. 1902.

Rinny. — *Gaz. méd. de Picardie,* Juillet 1903.

§ III. — Lésions de myélite

Abercrombie. — Paralysies diphtériques chez les enfants. *Congrès de Londres* 1881, t. IV ; p. 63-65.

Arnheim. — Recherches anatomiques sur les paralysies diphtériques. *Arch. f. Kinderheilk.* Bd XIII, 1891.

Batten. — The pathology of diphterial paralysis ; a paper based on the examination of six cases of that disease by Marchi's methode. *British med. Jour.* London, 1898, ii, 1540-46 (figures).

Bielschowsky et Nairkowsky. — Action de la toxine diphtérique sur le système nerveux. *Neurol. Centralbl.* 1er juillet 1900.

Bikeles. — Anatomie pathologique de la paralysie diphtérique. *Arbeiten an dem Institut für Anat. und Physiol. des Centralnervensystems an der Wiener Universitat.* 1894, p. 110, in *Revue Neurologique* 1894, p. 448.

Bruns. — Un cas de paralysie diphtérique examiné par le Marchi. *Neurol. Centralbl.* 1900. p. 588.

Clarke. — Lésions de la moelle dans un cas de paral. dipht. *Brit. med. J.* 12 sept. 1903, p. 582.

Crocq. — Recherches expérimentales sur les altérations du système nerveux dans les paral. dipht. *Arch. de Méd. Exp.* 1895, 7, p. 507.

Déjerine. — Recherches sur les lésions du système nerveux dans la paralysie diphtérique. *Arch. de physiol.* 1878, p. 107.

Donaggio. — Les altérations des centres nerveux dans les intoxications diphtériques expérimentales. *Rev. di patol. nerv.* III. p. 246, 1898.

Enriquez et Hallion. — Myélite expérimentale par toxine diphtérique. *Revue Neurol.* 1894, n° 10 et *Soc. de Biol.* 8 janv. 1898, p. 39 et 15 janv. 1898, p. 59.

Ferré. — La toxine diphtérique aviaire. *Journ. de Méd. de Bordeaux*, 3 avril 1898.

Foulerton et Campbell Thomson. — Mécanisme des paralysies dans la diphtérie. *Edimb. Med. J.* 1902, p. 52.

Henschen. — Sclérose disséminée aiguë de la moelle avec névrite consécutive à la diphtérie. *Nordiskt. méd. Arkiv.* XXVIII, 1896, in *Rev. Neurol.* 1896.

Katz. — De la paralysie diphtérique. *Arch. für Kinderheilk.* XXIII, 1897, p. 68.

Kidd. — A contrib. to the pathology of diphteria. *Med. chir. transact.*, vol. 66, 1883.

Luce. — Examen d'un cas de paralysie diphtérique par le Marchi. *Deutsch. Zeitschrift für Nerven.* XII, 1898, p. 385.

Meyer. — Recherches anatomiques sur les paralysies diphtériques. *Arch. für pathol. Anat.* Bd. 85, p. 181, 1881.

Mouratow. — Action des toxines diphtériques sur le système nerveux. *Soc. de neurol. de Moscou*, 25 avril 1897, in *Rev. Neurol.*, 1897, p. 486.

Mouraview. — Influence de la toxine diphtérique sur le système nerveux des cobayes. *Arch. de Méd. expérimentale* 1897, p. 1165.

— Recherches sur l'action simultanée des toxines diphtérique et streptococcique sur le système nerveux des cobayes. *Rev. Neurol.* 1898, p. 426-30.

Œrtel. — *Loco citato.*

Pierret. — Paralysie diphtérique. Examen histologique de la moelle. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1876 et Sainclair, *th. Lyon*, 1879.

Preisz. — Anatomie des paralysies diphtériques. *Deutsch. Zeitschr. für Nervenheilk.* VI, 1 et 2, 1895, p. 95.

Quinquaud. — *Traité de chimie pathol.*, 1880, p. 282.

Rainy. — Diphteria toxin and motor cells of cord. *J. Pathol. and bacteriology Edimbourg*, 1900, vol. 6, p. 435-458.

Richon. — La paralysie diphtérique. *Th. de Nancy*, 1898-99. (Bibliogr.).

Sano. — Paral. dipht. avec autopsie. *Journal de Neurologie*, 1896, n° 14, p. 277.

Schweitzer. — Les paralysies diphtériques de l'accommodation. *Dissert. Fribourg*, 1870.

Sharkey. — *Brain*, 1890.

Utchida. — Ueber Veränderungen des Rücken Marcks bei Diphterie. *Arch. für Psychiatrie*, XXXV Bd. I Heft, 1902.

Verger. — Lésions cellulaires bulbaires dans les paral. dipht. expérimentales. *Journ. de méd. de Bordeaux*, 1900, XXX, p. 513.

Vulpian. — *Leçons sur les maladies du système nerveux*, 1876, t. I, p. 166.

Woodhead. — Paral. dipht. *British med. Journ.*, 3 sept. 1898, p. 593.

§ IV. — Lésions de névrite

Arnheim. — *Loco citato.*

Babinski. — *Traité de médecine*, t. VI, p. 769, première édition.

Batten. — *Loco citato.*

Bielschowski et Nairkowski. — *Loco citato.*

Charcot et Vulpian. — Note sur l'état des muscles et des nerfs du voile dans un cas de paralysie diphtérique. *Soc. de Biologie*, 1862, p. 173.

Clarke. — *Loco citato.*

Courmont, Doyon et Paviot. — Lésions nerveuses expérimentales dues à la toxine diphtérique. *Soc. de Biol.*, 11 mai 1895, et *Arch. de Physiologie*, VIII, 2, 1896.

Crocq. — *Loco citato.*

Déjerine. — *Loco citato.*

Ferré. — *Loco citato.*

Gaucher. — Note sur l'anatomie pathologique des paralysies diphtériques. *Journ. de l'anatomie*, 1881, p. 17.

Gombault. — Note sur le rôle que jouent les lésions segmentaires dans l'évolution de la névrite parenchymateuse. *Bull., Soc. Anat.*, 1881, p. 156.

Henschen. — *Loco citato.*

Hochhaus. — Paralysie diphtérique. *Virchow's Archiv.*, 1891.

Katz. — *Loco citato.*

Krauss. — Lésions anatomiques dans un cas de paralysie diphtérique. *Neurol. Centralbl.*, 1888.

Leyden. — Ueber Diphterie. *Virchow's Archiv.* Bd. LVI, 1872.

Liouville. — In Bailly, *Th. de Paris*, 1872, p. 38.

Lorain et Lépine. — Diphtérie, in *Dictionnaire de Jaccoud*, 1869.

Martin. — Examen anatomique d'un cas de paralysie diphtérique. *Journ. of pathology and bacteriology*, février 1893, p. 322, et *British med. Journ.*, 26 mars 1892, p. 641.

Martin. — *Sup. to the local Gov. Board Rep.* 1891-92, cité par Batten.

Mendel. — Contribution à l'étude des paralysies diphtériques, *Neurol. Centralbl.* 1885.

Meyer. — *Loco citato.*

Mouratow. — *Loco citato.*

Mouraview. — *Loco citato.*

Pitres et Vaillard. — Contribution à l'étude de la névrite segmentaire, *Arch. de Neurol*, 1886, t. XI, p. 337.

Preisz. — *Loco citato.*

Richon. — *Loco citato.*

Roger et Damaschino. — In *th. d'agrégation Rathery*, 1875.

Sano. — *Loco citato.*

Scheech. — Larynx Mittheilh. *Arch. f. Kl. med.*, Bd. 23.

Stcherback. — Lésions du système nerveux central dues à la diphtérie. *Revue Neurol*, 1893. p. 145.

Thomas. — *Boston med. and surg. journ.*, p. 76, I, 1898.

Vladimiroff. — Modifications histologiques du système nerveux dans la diphtérie. *VIII^e Congrès des méd. russes.* Moscou, 1902.

Woodhead. — *Loco citato.*

§ V. — Généralités

Acker. — *Deutsch. Arch. f. Kl. Medicin*, Band 13.

Aubertin et Babonneix. — Paralysies unilatérales du voile consécutives à des angines diphtériques unilatérales. — *Société de Pédiâtrie*, nov. 1902.

Babonneix. — Monoplégies diphtériques expérimentales. *Soc. de Biol*, 25 oct. 1902.

— Paralysies diphtériques expérimentales. *Soc. de Biol.*, 15 nov. 1902.

— Les paralysies diphtériques et la théorie de la méningite. *Gaz. des hôp.*, déc. 1903.

— Les paralysies ascendantes aiguës dans la dipthérie expérimentale. *Arch. génér. de Méd.*, déc. 1903.

Bailly. — Des paralysies consécutives à quelques maladies aiguës. *Th. Paris*, 1872.

Barbier, Richardière, Tollemer et Ulmann. — *Soc. méd.. des hôpitaux*, 20 oct., 5 nov. 1897 et 14 janv. 1898.

Barbier et Ulmann. — La diphtérie. *Actualités méd.* Paris 1899.

Bodin. — Paralysies ascendantes aiguës. *Th. Paris.*, 1896.

Braun et Thiry. — Septicémie diphtérique. *Gaz. des hôp.*, 2, 4, 9 mai 1899. (bibliographie).

Bretonneau. — *Arch. gén. de Méd.* janv. 1855, p. 270.

Cadet de Gassicourt. — Paralysies diphtériques. *Traité des maladies de l'Enfance*, t. III.

Caporali. — Le bacille, la toxine et l'antitoxine de la diphtérie dans le cerveau et dans la moelle. *Annali d'igiene sperimentale* 1900, f. 3.

Charpentier. — Injections intracérébrales de toxine. *Th. Paris* 1899, nº 524.

Cocurat. — De la présence du bacille diphtérique dans les organes. *Th. Paris* 1898 (bibliogr.)

Colin. — De la paralysie dite diphtérique. *Etudes cliniques de méd. milit.* 1864, p. 283.

Déjerine. — Lésions du système nerveux dans la paralysie ascendante aiguë. *Th. Paris*, 1879.

Dopter et Lafforgue. — Action des substances microbiennes sur les nerfs périphériques. *Arch. de Méd. Exp.* 4 juillet 1901.

Escherich. — *Diphterie*, I. 1894, p. 131.

Gée. — in *Th. Bailly.*

A. Gombault et Cl. Philippe. — in Philippe, *Th. de Paris*, 1897.

Grancher et Boulloche. — Diphtérie. *Traité Brouardel-Gilbert* tome I.

Guéneau de Mussy. — Cité par Cadet de Gassicourt.

Gubler. — Des paralysies dans leurs rapports avec les maladies aiguës. *Arch. génér. de Méd.* mars 1860.

Guillain. — La forme spasmodique de la syriungomyélie. *Th. de Paris*, 1902 (bibliogr. complète de la névrite ascendante).

Haasche. — Examen anatomique d'un cas de paralysie diphtérique étendue. Résultats négatifs. *Münch. med. Wochenschrift*, II, p. 240. 1895.

Hayem. — Des altérations de la moelle consécutives à l'arrachement du nerf sciatique chez le lapin. *Arch. de Physiologie*, 1873, p. 504.

Kussmaul. — Cité par Maïer.

Landouzy. — Des paralysies dans les maladies aiguës. *Th. ag.* Paris 1880.

Landry. — *Gazette hebdomad.* 1859.

Luisada et Pacchioni. — Action de la toxine diphtérique sur les centres nerveux. *Giorn. di R. Ac. di med. di Torino.* LXI, 3. p. 77, mars 1898 ; et *Policlinico*, V, fasc. 7, 1898.

Madsen. — Cité par Woodhead.

Magne. — Des paralysies diphtériques. *Th. Paris*, 1878.

Maier. — *Th. Fribourg*, 1870.

A. Marie. — Recherches sur la toxine tétanique. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1897, p. 591.

Mya. — Pathogénie des paralysies diphtériques tardives. In *Revue Neurol*, 1899, n° 9, p. 335.

Paterson. — Case of diphterie by inoculation appearing on a wound without the corresponding affection of the fauces and followed by paralysis. *Med. Times and Gazette*, 1866, n° 858.

Philippeaux. — *Bullet. de Thérap.*, 1877.

Raciborski. — *Gaz. des hôpitaux*, 1864.

Rathery. — *Th. d'agrég.*, Paris, 1875.

Raymond. — Un cas de paralysie diphtérique, *Gaz. hebdomad.* 29 mars 1896. La paralysie ascendante aiguë, *Cliniques.* 2e série, p. 1, 19, 49.

Rivault. — Paralysies oculaires post-diphtériques. *Th. Paris*, 1901, n° 321.

H. Roger. — *Arch. génér. de Méd.*, 1862.

Roger. — Sur quelques maladies infectieuses. *Revue de Médecine*, 1899, p. 370; 1900, p. 392; 1901, p. 522.

Roux et Yersin. — Contribution à l'étude de la diphtérie. *Annales de l'In. Pasteur*, 1888 et 1889.

Sanné. — Diphtérie. *D. Dechambre*, XXI, 1884, p. 589 et *Traité de la diphtérie*, Paris, 1877.

Sevestre et Martin. — La diphtérie. *Traité Grancher-Marfan-Comby*, 1re éd., t. I, p. 525, 557, 533.

Sicard. — Les injections sous-arachnoïdiennes. *Th. Paris*, 1900.

Thomas et Hauser. — Lésions radiculaires et ganglionnaires du tabes. *Nouv. Iconogr. de la Salpêtr. Juillet-août 1902.*

Tiesler. — Ueber Neuritis. *Inaug. Dissert.* Königsberg, 1869.

Tollemer. — Recherches sur l'infection diphtérique. *Gaz. des mal. infantiles*, 2 mai 1899.

Trousseau. — *Cliniques*, éd. de 1861, t. I.

Weber. — Ueber Lähmungen nach Diphterie, in *Virch. Arch.* t. XXV, p. 114, 1862 et t. XXVIII, p. 489, 1863.

Zacchiri. — *Th. Paris*, 1903.

TABLE DES MATIÈRES

Page :

Introduction. 7

CHAPITRE I. — LES IDÉES ACTUELLES SUR LA NATURE DES PARALYSIES DIPHTÉRIQUES.

§ I. ANATOMIE PATHOLOGIQUE 13

I. — Les lésions musculaires. 14

II. — Les lésions de méningite. 14

III. — Les lésions de myélite 22

IV. — Les lésions de névrite. 59

§ II. NATURE DES PARALYSIES DIPHTÉRIQUES . 97

CHAPITRE II. — CARACTÈRES CLINIQUES DES PARALYSIES DIPHTÉRIQUES . . . 105

CHAPITRE III. — EXPÉRIMENTATION . . . 123

I. — Intoxication aiguë sans paralysie. . 126

II. — Paralysies ascendantes aiguës. . . 134

III. — Paralysies localisées. 148

IV. — Paralysies par injection de toxine dans le nerf sciatique. 160

CHAPITRE IV. — RÉSULTATS HISTOLOGIQUES 171

I. — Paralysies ascendantes aiguës. . . 176

II. — Paralysies localisées. 183

III. — Paralysies par injection de toxine dans le nerf sciatique. 184

V. CONCLUSIONS 203

VI. INDEX BIBLIOGRAPHIQUE. . . . 205

Sens. — Imprimerie MIRIAM, 1, rue de la Bertauche